MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

[Pr] CHLORHYDRATE DE VÉRAPAMIL INJECTION USP

Chlorhydrate de vérapamil injection

Solution stérile, 2,5 mg / mL, intraveineuse

USP

Agent Antiarythmique

Sandoz Canada Inc.

4600, rue Armand-Frappier
Saint-Hubert, QC, Canada
J3Z 1G5

Date de révision :
4 mai, 2026

Numéro de contrôle de la présentation : 280746

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.

TABLEAU DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.2 Dose recommandée et modification posologique 6

4.4 Administration 6

4.5 Dose Oubliée 7

5 SURDOSAGE 7

SYMPTÔMES 7

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 9

7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 9

7.1 Populations particulières 15

7.1.1 Femmes enceintes 15

7.1.2 Allaitement 15

7.1.3 Enfants 16

7.1.4 Personnes âgées 16

8 EFFETS INDÉSIRABLES 16

8.1 APERÇU DES EFFETS INDÉSIRABLES 16

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques 17

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques 19

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives 20

8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché 20

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 21
9.1 Interactions médicamenteuses graves 21
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 21
9.3 Interactions médicament-comportement 22
9.4 Interactions médicament-médicament 22
9.5 Interactions médicament-aliment 35
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 35
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 35
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 35
10.1 Mode d'action 35
10.2 Pharmacodynamie 37
10.3 Pharmacocinétique 38
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 40
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 40
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES 41
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES 41
14 ESSAIS CLINIQUES 42
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 42
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN 45
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 46

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Chlorhydrate de Vérapamil injection USP est indiqué pour les arythmies cardiaques mortelles dans les conditions suivantes :

- La conversion rapide au rythme sinusal de tachycardies supraventriculaires paroxystiques, dont celles associées aux voies de conduction accessoires (syndrome de Wolff-Parkinson-White [WPW] et syndrome de Lown-Ganong-Levine [LGL]). Lorsqu'elles sont à conseiller sur le plan clinique, des manœuvres vagales appropriées (p.ex. la manœuvre de Valsalva) devraient être effectuées avant l'administration de chlorhydrate de vérapamil.

- Le contrôle temporaire d'un rythme ventriculaire rapide en cas de flutter auriculaire ou de fibrillation auriculaire **sauf** si le flutter auriculaire et/ou la fibrillation auriculaire sont associés aux voies de conduction accessoires (syndrome de Wolff-Parkinson-White et syndrome de Lown-Ganong-Levine).

Étant donné qu'un petit pourcentage (< 1,0 %) des patients traités au chlorhydrate de vérapamil a des réactions indésirables potentiellement mortelles (rythme ventriculaire rapide en présence de flutter/fibrillation auriculaire et des voies de conduction accessoires, hypotension marquée ou bradycardie/asystole extrême) (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE), l'utilisation du chlorhydrate de vérapamil intraveineuse (IV) doit, si possible, être faite en milieu de traitement doté d'installations de surveillance et de réanimation, dont un appareil de défibrillation électrique synchronisé (voir 5 SURDOSAGE). La cardioversion a été utilisée de façon sécuritaire et efficace après l'administration IV de chlorhydrate de vérapamil.

1.1 Enfants

Enfants (enfants < 18 ans) : Il faut faire preuve de prudence quand on administre Chlorhydrate de Vérapamil Injection USP à une population pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (personnes ≥ 65 ans) : Il faut être prudent quand on administre Chlorhydrate de Vérapamil Injection USP à des patients âgés (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie).

2 CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de Vérapamil Injection USP est contre-indiqué :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE ».

- Infarctus compliqué du myocarde (patients qui présentent une insuffisance ventriculaire se manifestant par une congestion pulmonaire)
- Dysfonctionnement ventriculaire gauche grave (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Insuffisance cardiaque).
- Choc cardiogénique
- Hypotension grave
- Bloc auriculo-ventriculaire (AV) de deuxième ou de troisième degré
- Maladie du sinus (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Troubles de la conduction)
- Bradycardie importante
- Patients souffrant de flutter ou de fibrillation auriculaire en présence d'une voie accessoire (par 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Voie accessoire).
- Tachycardie ventriculaire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Tachycardie Ventriculaire)
- Patients recevant des médicaments bêta-bloquants intraveineux (e.g. propanolol). Il ne faut pas administrer du chlorhydrate de vérapamil intraveineux et des médicaments inhibiteurs des récepteurs bêta- adrénergiques intraveineux dans un court intervalle (c.-à-d. en quelques heures), puisqu'ils peuvent avoir des effets dépresseurs sur la contractilité du myocarde ainsi que la conduction AV (voir 7 MISES EN GARDE; PRÉCAUTIONS Tableau 4).
- Chez les femmes qui allaitent (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS ; Femmes qui allaitent)
- Administration concomitante d'ivabradine car elle peut s'ensuivre d'une augmentation des concentrations d'ivabradine en raison de l'inhibition du CYP3A4 (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Administration concomitante de flibansérine car elle peut s'ensuivre d'une augmentation des concentrations de flibansérine, pouvant entraîner une grave hypotension et une syncope (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le chlorhydrate de vérapamil doit être administré sous forme d'injection intraveineuse lente d'au moins deux minutes (plus longtemps si le patient est âgé de 65 ans ou plus), dans un hôpital équipé d'une unité de soins coronariens où la surveillance continue de l'ECG et de la tension artérielle est possible et également doté d'une installation de réanimation, dont un appareil de défibrillation électrique synchronisé. On doit administer le chlorhydrate de vérapamil avec

prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale et surveiller étroitement ces patients pour détecter tout signe de surdosage. On ne doit pas utiliser le chlorhydrate de vérapamil en présence d'insuffisance hépatique grave (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Insuffisance hépatique**).**

Chlorhydrate de vérapamil injection USP doit être inspecté visuellement pour y déceler toute particule et décoloration avant l'administration.

Il faut éviter de mélanger le chlorhydrate de vérapamil avec de l'albumine, de l'amphotéricine B, du chlorhydrate d'hydralazine et du triméthoprime-sulfaméthoxazole. Le chlorhydrate de vérapamil précipitera dans toute solution dont le pH est supérieur à 6.

La posologie du chlorhydrate de vérapamil doit être adaptée à chaque patient, selon sa réponse et sa tolérance. Il faut continuer les injections uniquement jusqu'à ce que l'effet thérapeutique soit atteint, moment auquel la perfusion intraveineuse peut être arrêtée, c.-à-d. avant que la dose totale recommandée ne soit administrée. L'administration IV de chlorhydrate de vérapamil peut être accompagnée d'une réponse hypotensive qui peut être précipitée, d'une fréquence ventriculaire rapide, d'une bradycardie extrême ou d'une asystole.

Une préparation intraveineuse de chlorure de calcium ou de gluconate de calcium devrait être disponible en cas d'un phénomène hémodynamique indésirable. L'utilisation concomitante de bêta-bloquants est contre-indiquée.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Les doses intraveineuses recommandées de chlorhydrate de vérapamil sont les suivantes :

Adulte
Dose initiale : De 5 à 10 mg (0,075 à 0,15 mg/kg de poids corporel) administrés par bolus IV en au moins 2 minutes.

Dose subséquente : 10 mg (0,15 mg/kg de poids corporel) 30 minutes après la première dose si la réponse initiale n'est pas adéquate. Un intervalle optimal pour les doses IV subséquentes n'a pas été déterminé et doit être personnalisé pour chaque patient.

Patients plus âgés : La dose doit être administrée en au moins 3 minutes pour réduire au minimum le risque de réactions indésirables au médicament.

4.4 Administration

Enfants
Dose initiale :
De 0 à 1 an : 0,1 à 0,2 mg/kg de poids corporel (intervalle de dose unique habituel de 0,75 à 2 mg) administré en bolus IV d'au moins 2 minutes sous surveillance continue par ECG.
De 1 à 15 ans : 0,1 à 0,3 mg/kg de poids corporel (intervalle de dose unique habituel de 2 à 5 mg)

administré en bolus IV pendant au moins 2 minutes. Ne pas dépasser 5 mg.

Dose subséquente :
De 0 à 1 an : 0,1 à 0,2 mg/kg de poids corporel (intervalle de dose unique habituel de 0,75 à 2 mg) 30 minutes après la première dose si la réponse initiale n'est pas adéquate (sous surveillance continue par ECG). Un intervalle optimal pour les doses IV subséquentes n'a pas été déterminé et doit être personnalisé pour chaque patient.
De 1 à 15 ans : 0,1 à 0,3 mg/kg de poids corporel (intervalle de dose unique habituel de 2 à 5 mg) 30 minutes après la première dose si la réponse initiale n'est pas adéquate. Un intervalle optimal pour les doses IV subséquentes n'a pas été déterminé et doit être personnalisé pour chaque patient. Ne pas administrer des doses uniques de plus de 10 mg.

Le traitement oral doit remplacer le traitement intraveineux aussi tôt que possible lorsque le médecin souhaite continuer le traitement avec le chlorhydrate de vérapamil. La durée du traitement dépend de l'affection sous-jacente et des antécédents de récidive.

4.5 Dose Oubliée

Non applicable

5 SURDOSAGE

Symptômes

D'après les résultats d'expérience de surdosage volontaire du chlorhydrate de vérapamil, les symptômes suivants ont été observés : hypotension (transitoire à grave), bradycardie à un bloc AV de degré élevé et un arrêt sinusal, hyperglycémie, stupeur et acidose métabolique. Les troubles de la conduction observés comprenaient : allongement du temps de conduction AV, dissociation AV, rythme nodal et fibrillation et asystole ventriculaires. Des décès sont survenus à la suite de surdosages.

Traitement
Le traitement du surdosage consiste à apporter des mesures de soutien. La stimulation par bêta-adrénergiques ou l'administration parentérale de solutions de calcium peut accélérer le courant entrant lent des ions calcium.

Ces interventions pharmacologiques ont été utilisées avec succès dans le traitement d'une surdose du chlorhydrate de vérapamil. Si la réaction consiste en une hypotension d'importance clinique, il faut recourir à des vasopresseurs. Dans des cas de blocs AV, on utilise l'atropine ou une méthode de stimulation cardiaque. Dans le cas d'une asystole, on doit appliquer les mesures habituelles de soins cardiaques spécialisés, ce qui comprend l'emploi de bêta-bloquants (par ex., de chlorhydrate d'isoprotérénol) ou d'autres vasopresseurs, ou la réanimation cardio-respiratoire. L'hémodialyse n'élimine pas le chlorhydrate de vérapamil de l'organisme.

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 1).

Un SDRA peut être secondaire a un œdème pulmonaire non-cardiogénique et des cas ont été reportés plus de 24 heures après l'atteinte de la stabilisation hémodynamique initiale.

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

Réaction indésirable	Traitement à efficacité éprouvée	Traitement justifié théoriquement	Mesures de soutien
Choc, insuffisance cardiaque, hypotension grave	Sel de calcium, ex. : gluconate de calcium IV; bitartrate de métaraminol IV* Isoprotérénol HCl (IV) Dopamine (IV) Norepinephrine bitartrate (IV)	Chlorhydrate de dopamine IV*; chlorhydrate de dobutamine IV*	Solutés par voie IV; position de Trendelenburg
Bradycardie, bloc AV, asystole	IV Isoprotérénol HCl * Chlorure de calcium (IV) Stimulation cardiaque Bitartrate de norépinéphrine (IV) Sulfate d'atropine (IV)		Solutés par voie IV (perfusion lente)
Rythme ventriculaire rapide (dû à une conduction antérograde dans les cas de flutter ou de fibrillation présents dans les syndromes WPW ou LGL)	Cardioversion électrique (une décharge élevée peut être requise); procaïnamide IV; chlorhydrate de lidocaïne IV		Solutés par voie IV (perfusion lente)

* agent inotrope positif
Définition : IV = Intraveineux

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution pour des injections intraveineuses 2,5 mg / mL	chlorure de sodium, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium, et eau pour les injections. Sans agent conservateur

Chlorhydrate de vérapamil injection USP est une solution aqueuse stérile, claire et incolore pour injection intraveineuse.

Chlorhydrate de vérapamil injection USP contient 2,5 mg/mL de chlorhydrate de vérapamil et est disponible en fioles ambrées à usage unique de 2 mL, en boîtes de 10.

Le bouchon en caoutchouc chlorobutyle n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel.

7 MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités
Chez les patients souffrant d'angine de poitrine ou d'arythmie et prenant des antihypertenseurs, il faut tenir compte de l'effet hypotenseur additionnel du Chlorhydrate de Vérapamil Injection USP.

Le chlorhydrate de vérapamil ne modifie pas le taux de calcium total dans le sang. 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.

Carcinogenèse et mutagenèse
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 de nombreux tests : test *in vitro* de mutagénicité sur cinq souches différentes de *Salmonella typhimurium*, études d'aberrations chromosomiques et d'échanges de chromatides soeurs 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 soeurs in vivo

(hamster chinois) (voir 16 TOXICOLOGIE, Carcinogénicité et mutagénicité).

Cardiovasculaire

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

L'administration intraveineuse de chlorhydrate de vérapamil peut précipiter une fibrillation ventriculaire. Les patients présentant un flutter auriculaire ou une fibrillation auriculaire et une voie secondaire AV (p.ex. : syndrome de Wolff-Parkinson-White [WPW] ou de Lown-Ganong-Levine [LGL]) sont à risque de développer des arythmies ventriculaires incluant des fibrillations auriculaires et des Torsades de pointes après l'administration de Vérapamil. Ils peuvent développer une augmentation de la conduction antérograde par la voie aberrante contournant le nœud AV, produisant ainsi une réponse ventriculaire très rapide après l'administration de vérapamil de chlorhydrate ou de digitaline. Cet effet a été signalé chez 1 % des patients traités au cours d'études à double insu contrôlées. L'utilisation de chlorhydrate de vérapamil chez ces patients est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). Le traitement consiste habituellement en une cardioversion par courant continu. La cardioversion a été utilisée avec sûreté et efficacité après l'administration IV de chlorhydrate de vérapamil (voir 5 SURDOSAGE).

Bradycardie

Dans des essais comparatifs, l'incidence totale de la bradycardie (moins de 50 battements par minute) était de 1,4 %.

Usage concomitant avec des antiarythmiques ou des bêta-bloquants

À de rares occasions, l'administration intraveineuse concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de bêta-bloquants a entraîné de graves effets indésirables, particulièrement chez des patients atteints de cardiomyopathies graves, d'insuffisance cardiaque congestive, ou ayant souffert récemment d'un infarctus du myocarde. L'utilisation de chlorhydrate de vérapamil en concomitance avec des antiarythmiques ou des bêta-bloquants 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 (bêta-bloquant) et le chlorhydrate de vérapamil par voie orale (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 4). Cet effet dépresseur myocardique (indépendant des changements survenant dans le rythme cardiaque) peut être considérable chez des patients atteints de défaillance du ventricule gauche. Par conséquent, il ne faut pas administrer du chlorhydrate de vérapamil intraveineux et des médicaments inhibiteurs des récepteurs bêta-adrénergiques intraveineux dans un court intervalle (c.-à-d. en quelques heures).

Usage concomitant avec la Lidocaïne

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

Usage concomittant avec la Procaïnamide

Le chlorhydrate de vérapamil intraveineux a été administré à un petit nombre de patients recevant de la procaïnamide par voie orale sans que de graves effets indésirables surviennent.

Usage concomitant avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (Statines)L'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peut nécessiter des ajustements posologiques (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 4).

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. Un bloc AV de premier degré peut évoluer vers un bloc AV de deuxième ou de troisième degré ou un bloc de branche unifasciculaire, bifasciculaire ou trifasciculaire; chez ces patients, il faut réduire la dose ou cesser le traitement par Chlorhydrate de Vérapamil Injection USP et amorcer un traitement approprié selon l'état clinique du patient (voir 5 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 de deuxième ou de 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 souffrant de la maladie du sinus (maladie du noeud SA), affection plus fréquente chez les personnes âgées (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Chez les patients ne souffrant pas de la maladie du sinus, l'asystole est généralement de courte durée (au plus quelques secondes), avec rétablissement spontané du rythme nodal AV ou du rythme sinusal normal. Si le rétablissement n'a pas lieu rapidement, il faut alors procéder immédiatement au traitement approprié (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 5 SURDOSAGE).
Insuffisance cardiaque
À cause de l'effet inotrope négatif du médicament, le chlorhydrate de vérapamil ne doit pas être utilisé chez des patients qui ont une insuffisance cardiaque congestive mal compensée. Une surveillance continue s'impose si l'on utilise du chlorhydrate de vérapamil IV chez des patients digitalisés

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 de Chlorhydrate de Vérapamil Injection USP.

Si le vérapamil est administré en concomitance avec la digoxine, réduire la dose de digoxine (voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 4). L'utilisation du chlorhydrate de vérapamil dans le traitement de l'hypertension n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque dite systolique.

Hypotension
L'administration intraveineuse de ce médicament a parfois entraîné une hypotension grave suivie,

dans certains cas, d'une perte de conscience. En cas d'hypotension grave, il faut cesser immédiatement l'administration du chlorhydrate de vérapamil et administrer des vasoconstricteurs comme décrit dans la section 5 SURDOSAGE.

Le chlorhydrate de vérapamil intraveineux produit souvent une chute de tension artérielle sous la ligne de base, habituellement passagère et asymptomatique, mais qui peut provoquer des étourdissements. L'administration IV de chlorure de calcium ou de gluconate de calcium avant l'administration IV de chlorhydrate de vérapamil peut prévenir cette réponse hémodynamique.

Chez les patients qui utilisent des antihypertenseurs, il faut tenir compte de l'effet hypotenseur supplémentaire du chlorhydrate de vérapamil.

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

L'emploi d'un inhibiteur modéré de la CYP3A4, comme le vérapamil, avec de la flibansérine augmente significativement les concentrations de flibansérine, ce qui peut entraîner une grave hypotension et une syncope (voir 2 CONTRE-INDICATIONS). On doit cesser de prendre le chlorhydrate de vérapamil au moins 2 semaines avant d'entamer le traitement par la flibansérine. Ne pas administrer chlorhydrate de vérapamil moins de 2 jours après l'arrêt de la flibansérine.

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

Extrasystoles ventriculaires
Lors du rétablissement du rythme sinusal normal ou de la réduction marquée du rythme ventriculaire, quelques complexes bénins d'apparence inhabituelle (qui ressemblent parfois à des extrasystoles ventriculaires) peuvent être observés après un traitement au chlorhydrate de vérapamil. Des complexes semblables sont observables lors du rétablissement spontané de tachycardies supraventriculaires après une cardioversion par courant continu et d'autres traitements pharmacologiques. Ces complexes ne semblent pas avoir de signification clinique.

Maladie du sinus
On doit prendre certaines précautions dans le traitement d'urgence de toute arythmie supraventriculaire, puisqu'elle peut être causée par une maladie du sinus non diagnostiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Tachycardie ventriculaire
L'administration de chlorhydrate de vérapamil IV à des patients atteints de tachycardie ventriculaire à complexe large (QRS = 0,12 s) peut entraîner une détérioration hémodynamique marquée et une fibrillation ventriculaire. En salle d'urgence, il est impératif de poser un bon diagnostic avant le traitement et de différencier cet état de la tachycardie supraventriculaire à complexe large (selon un ECG à 12 dérivations).

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 est fortement métabolisé par le foie, on ne devrait l'administrer qu'avec grande prudence aux personnes atteintes d'insuffisance hépatique. Une insuffisance hépatique a pour effet de quadrupler la demi-vie d'élimination du chlorhydrate de vérapamil, qui passe de 3,7 heures à 14,2 heures. Par conséquent, on doit diminuer la dose chez ces patients et exercer une surveillance étroite dans le but de détecter tout allongement anormal de l'intervalle PR ou tout autre signe d'un effet pharmacologique exagéré (voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Surveillance et tests de laboratoire
On doit surveiller l'état des patients en mesurant leur tension artérielle.

Usage concomitant avec des bêta-bloquants : L'utilisation de chlorhydrate de vérapamil IV avec des bêta-bloquants et des dépresseurs cardiaques peut induire une réduction de la contractilité myocardique. Cet effet dépresseur myocardique (indépendant des changements survenant dans le rythme cardiaque) peut être considérable chez des patients atteints de défaillance du ventricule gauche.

En de rares occasions, l'administration concomitante de bêta-bloquants intraveineux et de chlorhydrate de vérapamil intraveineux a entraîné de graves réactions indésirables, surtout chez

des patients atteints de grave cardiomyopathie, d'insuffisance cardiaque congestive ou d'un infarctus du myocarde récent. Par conséquent, il ne faut pas administrer du chlorhydrate de vérapamil intraveineux et des médicaments inhibiteurs des récepteurs bêta- adrénergiques intraveineux dans un court intervalle (c.-à-d. en quelques heures).

Augmentation des taux sériques d'enzymes hépatiques : Il est prudent d'évaluer périodiquement la fonction hépatique chez les patients recevant le chlorhydrate de vérapamil.

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

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

Neurologique

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 maladie de Duchenne à un stade avancé). Il a été constaté que le chlorhydrate de vérapamil diminue la transmission neuromusculaire chez les patients atteints de la maladie de Duchenne, et que le chlorhydrate de vérapamil prolonge le rétablissement du vecuronium, agent neuromusculaire bloquant.

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, lorsque le chlorhydrate de vérapamil est administré aux patients avec une transmission neuromusculaire atténuée. On doit pouvoir recourir à la ventilation assistée au besoin (voir 9.4 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Utilisation chez les patients présentant un ralentissement de la transmission neuromusculaire).

Il a été constaté que le chlorhydrate de vérapamil intraveineux augmente la pression intracrânienne chez les patients atteints de tumeurs supratentorielles au moment de l'induction de l'anesthésie. Il faut faire preuve de prudence et assurer une surveillance adéquate.

Ophtalmologique

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. (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.

Rénal

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 IV 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 Injection 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 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 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 a été décelée dans le sang de la veine ombilicale à l'accouchement. Chlorhydrate de Vérapamil Injection USP n'est donc pas recommandé chez la femme enceinte à moins que les avantages escomptés justifient l'exposition de la mère et du fœtus aux dangers éventuels.

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, présumant 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.

Emploi durant le travail ou l'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, s'il prolonge la durée du travail, ou encore s'il augmente le besoin de recourir aux forceps ou à tout autre type d'intervention obstétricale.

7.1.2 Allaitement

Le chlorhydrate de vérapamil est excrété dans le lait maternel. En raison du potentiel de réactions indésirables que pourrait entraîner le chlorhydrate de vérapamil chez les bébés allaités, il faut

cesser l'allaitement si du chlorhydrate de vérapamil est administré (Voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

7.1.3 Enfants

Pédiatrie (< 18 ans) : Des études contrôlées avec le chlorhydrate de vérapamil n'ont pas été menées chez les enfants, mais des expériences non contrôlées de l'administration intraveineuse chez plus de 250 patients, dont la moitié environ avait moins de 12 mois et dont environ 25 % étaient des nouveau-nés, indiquent que les résultats du traitement sont semblables à ceux observés chez les adultes. Dans de rares cas cependant, de graves effets indésirables hémodynamiques, dont certains fatals, sont survenus à la suite de l'administration IV de chlorhydrate de vérapamil chez des nouveau-nés et des nourrissons. Il faut donc faire preuve de prudence lorsque l'on administre le chlorhydrate de vérapamil à ce groupe de patients en pédiatrie.

7.1.4 Personnes âgées

Gériatrie (≥ 65 ans) : Il faut être prudent quand on administre le chlorhydrate de vérapamil à des patients âgés (> 65 ans), tout particulièrement à ceux qui sont sujets à faire de l'hypotension et à ceux qui ont des antécédents d'insuffisance vasculaire cérébrale (voir 4 POSOLOGIE ET 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.

Le Chlorhydrate de Vérapamil Injection USP devrait être administré comme injection intraveineuse sur un minimum de deux minutes et d'au moins trois minutes si le patient est âgé de 65 ans et plus (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

Dans des essais pivots comparatifs menés chez 128 patients souffrant d'hypertension traitée par le chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée, la fréquence globale des effets indésirables était de 21,7 % et le taux d'abandons, de 3,9 %.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient 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 les 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

L'incidence de toutes les réactions indésirables, dont celles observées avec l'utilisation orale et IV du chlorhydrate de vérapamil, est d'environ 10,6 % avec 6,7 % associés à l'administration orale.

Environ 1,4 % de ces patients ont dû cesser de prendre le médicament à cause d'effets indésirables. L'effet indésirable le plus souvent observé avec le chlorhydrate de vérapamil oral est la constipation, alors que l'hypotension et la bradycardie sont les plus fréquentes en administration IV.

Dans de rares cas, on a signalé chez des patients hypersensibles un spasme broncholaryngé accompagné de démangeaisons et d'urticaire.

Des cas isolés d'angio-œdème ont été rapportés. L'angio-œdème peut s'accompagner de difficultés respiratoires. Un cas de choc anaphylactique après une administration intraveineuse de chlorhydrate de vérapamil a aussi été signalé.

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Chlorhydrate de vérapamil intraveineux
Les effets indésirables suivants ont été signalés à la suite de l'utilisation du chlorhydrate de vérapamil intraveineux lors d'essais cliniques incluant 324 patients :

Cardiovasculaire : Hypotension symptomatique (1,5 %), bradycardie (1,2 %), tachycardie grave (1 %). Dans les études cliniques ouvertes incluant plus de 7900 patients au niveau mondial, l'expérience de ceux-ci était similaire.

Système nerveux central : Vertige (1,2 %), céphalée (1,2 %). Quelques cas de convulsion ont été rapportés lors de l'injection du vérapamil hydrochloride.

Gastro-intestinal : Nausée (0,9 %), inconfort abdominal (0,6 %)

Respiratoire : Des spasmes broncholaryngeaux accompagnés de démangeaison et d'urticaire ont été signalés, dans de rares cas chez des patients hypersensibles.

Divers : Les effets suivants ont été signalés peu fréquemment :

Réactions cutanées, exanthème, urticaire, prurit, crampes musculaires, arthralgie, dépression émotionnelle, confusion, nystagmus rotatif, diplopie, troubles de la vision, somnolence, insomnie, fatigue musculaire, diaphorèse, refroidissement et engourdissement douloureux au niveau des extrémités du corps, paresthésie, hyperkinésie, impuissance.

Effets indésirables associés à l'utilisation par voie orale de vérapamil

Les effets indésirables suivants, classés selon les systèmes ou appareils touchés, ont été signalés dans des essais cliniques ou dans des rapports post-commercialisation. Les fréquences indiquées sont calculées en fonction de l'échantillon de 4954 (4826 + 128) patients.

Tableau 3. Effets indésirables signalés dans des essais cliniques

	Chlorhydrate de vérapamil (n = 4954)
Troubles vasculaires	
Hypotension	2,5 %
Troubles cardiaques	
Œdème	2,1 %
ICC/Œdème pulmonaire	1,9 %
Bradycardie	1,4%
Bloc AV Total (1er, 2e et 3e degrés) 2e et 3e degrés	 1,2% 0,8%
Troubles du système nerveux	
Étourdissements	3,2 %
Céphalées	2,2 %
Troubles généraux et atteintes au point d'administration	
Fatigue	1,7 %
Troubles gastro-intestinaux	
Constipation	7,3 %
Nausées	2,7 %
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Dyspnée	1,4 %

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez 1,0% des patients ou moins dans le cadre d'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 grave, dysrythmies ventriculaires
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	Vertiges
Troubles oculaires :	Vision trouble, diplopie
Troubles du système nerveux :	Accident cérébrovasculaire, confusion, troubles d'équilibre, excitation, troubles extra-pyramidaux, hyperkinésie, paresthésie, nystagmus rotatoire, faiblesse, somnolence, tremblements
Troubles gastro-intestinaux :	Malaise abdominal, diarrhée, sécheresse de la bouche, douleur gastro-intestinale, hyperplasie gingivale, vomissements
Troubles musculosquelettiques et atteintes 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-oedème ont été signalés. L'angio-oedème 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.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

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 cholostase (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). On a également signalé des taux élevés de prolactine**.**

8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez des patients recevant le chlorhydrate de vérapamil dans le cadre de la pharmacovigilance post commercialisation ou dans des essais cliniques de phase 4.

Troubles cardiaques :	Asystole, arrêt sinusal, bradycardie sinusale
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	Acouphènes
Troubles gastro-intestinaux :	Douleurs abdominales, iléus
Troubles généraux et atteintes au point d'administration :	Œdème périphérique
Troubles du système immunitaire :	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Hyperkaliémie
Troubles musculosquelettiques et atteintes du tissu conjonctif :	Faiblesse musculaire, myalgie
Troubles du système nerveux :	Paralysie (quadriparésie)[1], convulsions

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Hyperhidrose, démangeaisons, éruption maculopapuleuse
Troubles de l'appareil reproducteur et affections mammaires :	Galactorrhée

Un seul rapport post commercialisation a fait état d'un cas de paralysie (tétraparésie) 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 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Ivabradine : Chlorhydrate de Vérapamil Injection USP est contre-indiqué avec l'administration concomitante d'ivabradine car il peut s'ensuivre une augmentation des concentrations d'ivabradine en raison de l'inhibition du CYP3A4.

Flibansérine : Chlorhydrate de Vérapamil Injection USP est contre-indiqué avec l'administration concomitante de flibansérine car il peut s'ensuivre une augmentation des concentrations de flibansérine, pouvant entraîner une grave hypotension et une syncope (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Hypotension).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Comme pour tous les médicaments, il faut procéder prudemment lors du traitement de patients prenant des médicaments multiples. 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 concomitante de chlorhydrate de vérapamil et d'autres agents qui suivent la même voie de biotransformation ou qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes peut entraîner une altération de la biodisponibilité du chlorhydrate de vérapamil ou des autres agents. L'administration concomitante de vérapamil et d'un médicament métabolisé essentiellement par la CYP3A4 ou d'un substrat de la P-gp 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. Les posologies de médicaments métabolisés de façon similaire, particulièrement ceux à faible ratio thérapeutique et plus spécialement chez les patients ayant une insuffisance rénale et/ou hépatique, peuvent nécessiter un ajustement au début ou à l'arrêt d'une administration concomitante de vérapamil afin de maintenir des concentrations sanguines thérapeutiques optimales.

9.3 Interactions médicament-comportement

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.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 4. Interactions médicamenteuses possibles avec le chlorhydrate de vérapamil

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
Alpha-bloquants			
Prazosine	T	↑de la concentration maximale (C_{max}) de la prazosine (~ 40 %) et aucun effet sur la demi-vie ($t_{½}$)	L'usage concomitant de chlorhydrate de vérapamil et d'un alpha-bloquant peut entraîner une chute marquée de la tension artérielle chez certains patients, comme on a pu l'observer lors d'une étude sur l'utilisation concomitante de chlorhydrate de vérapamil et de prazosine.
Térazosine	EC	↑ de la surface sous la courbe (SSC) de la térazosine (~ 24 %) et de sa C_{max} (~ 25 %)	
Antiarhythmiques			
Amiodarone		↑ bradycardie	Le chlorhydrate de vérapamil doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant de l'amiodarone en raison de la possible potentialisation de la bradycardie, de l'arrêt sinusal et du bloc AV.

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	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 vaut mieux s'abstenir d'administrer du disopyramide au cours des 48 heures qui précèdent ou des 24 heures qui suivent l'administration du chlorhydrate de vérapamil.
Flécaïnide	ECÉ	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 des effets additifs sur la contractilité du myocarde, la conduction AV et la repolarisation. Le traitement concomitant avec la flécaïnide peut également entraîner des effets inotropes négatifs et ralentir 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

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
			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.
Antiasthmatiques			
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.
Anticoagulants			
Dabigatran	EC	↑ de la C_{max} (jusqu'à 90 %) et de la SSC (jusqu'à 70 %) du dabigatran	Afin de minimiser le risque possible d'interactions, le dabigatran devrait être administré au moins deux heures avant le vérapamil.
Autres anticoagulants oraux directs; (ACOD; p. ex. rivaroxaban, apixaban, et édoxaban)	C	L'absorption accrue des anticoagulants oraux directs puisqu'il s'agit de substrats de la P-gp et, le cas échéant, la possibilité d'élimination réduite des anticoagulants oraux directs qui sont métabolisés par la CYP3A4, peuvent augmenter la biodisponibilité systémique des anticoagulants oraux directs	Certaines données suggèrent une augmentation possible du risque de saignement, surtout chez les patients présentant d'autres facteurs de risque. La dose de l'anticoagulant oral direct pourrait devoir être réduite lorsque celui-ci est administré avec le vérapamil (consulter l'étiquette de l'anticoagulant oral direct pour les renseignements posologiques).
Anticonvulsivants / Antiépileptiques			

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
Carbamazépine	É	↑ de la SSC 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.
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.
Antidépresseurs			
Imipramine	T	↑ de la SSC 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.
Antidiabétiques			
Glibenclamide (glyburide)	T	↑ de la Cmax (~ 28 %) et de la SSC (~ 26 %) du glibenclamide	
Médicaments contre la goutte			
Colchicine	EC	↑ de la SSC (facteur de ~2) et de la Cmax (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

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
			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.
Antihypertenseurs			
Inhibiteurs de l'ECA, vasodilatateurs, diurétiques.	É	↓ pression 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.
Anti-infectieux			
Clarithromycine	É	↑ possible de la concentration de vérapamil lorsque ce dernier est administré en même temps que la clarithromycine	Des cas graves d'hypotension et de bradycardie ont été observés chez des patients recevant de la clarithromycine en concomitance.
Érythromycine	É	↑ possible de la concentration de vérapamil lorsque ce dernier est administré en même temps que l'érythromycine	

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
Rifampicine	T	↓ de la SSC (~ 97 %), de la Cmax (~ 94 %) et de la biodisponibilité orale (~ 92 %) du vérapamil	Le traitement avec la rifampicine peut réduire l'effet antihypertenseur du chlorhydrate de vérapamil.
Télithromycine	T	↑ possible de la concentration de vérapamil lorsque ce dernier est administré en même temps que la télithromycine	
Antimaniaques			
Lithium	T		On a observé une plus grande sensibilité aux effets du lithium (effets neurotoxiques) pendant un traitement concomitant de chlorhydrate de vérapamil et de lithium. On doit administrer les médicaments à base de lithium avec prudence et on recommande un suivi fréquent des concentrations plasmatiques du lithium. L'utilisation concomitante d'un diurétique peut augmenter encore plus le risque d'intoxication au lithium
Agents antinéoplasiques			
Doxorubicine	T	↑ de la SSC (~ 104 %) et de la C_{max} (~ 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	Le chlorhydrate de vérapamil inhibe la glycoprotéine P, qui assure le transport des agents antinéoplasiques hors des cellules tumorales, ce qui entraîne une baisse de leur clairance métabolique. On doit envisager d'ajuster la posologie des agents antinéoplasiques quand on administre le

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
		intraveineuse n'a pas entraîné de changement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de la doxorubicine.	chlorhydrate de vérapamil en concomitance.
Barbituriques			
Phénobarbital	T	↑ de la clairance du vérapamil administré par voie orale (facteur de ~ 5)	
Benzodiazépines et autres anxiolytiques			
Buspirone	T	↑ de la SSC et de la Cmax du buspirone par un facteur de ~ 3,4	Le vérapamil augmente significativement le pic plasmatique de la buspirone et du midazolam. Des soins spéciaux (attention médicale rapprochée ou ajustement de la dose) doivent être pris lorsque les benzodiazépines à courte durée d'action métabolisés par le CYP 3A4 sont prescrits chez les patients utilisant du chlorhydrate de vérapamil.
Midazolam	T É	↑ de la SSC (facteur de ~ 3) et de la Cmax (facteur de ~ 2) du midazolam	
Bêta-bloquants			
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 (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). On ne doit pas associer le chlorhydrate de vérapamil à des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension.
Métoprolol	T É	↑ de la SSC (~ 32,5 %) et de la Cmax (~ 41 %) du métoprolol chez des patients atteints d'angine de poitrine	
Propranolol	T É	↑ de la SSC (~ 65 %) et de la Cmax (~ 94 %) du propranolol chez des patients atteints d'angine de poitrine	

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
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 (bêta-bloquant) et le chlorhydrate de vérapamil par voie orale.
Glycosides cardiaques			
Digoxine	É	↑ de la concentration de digoxine (~ 50 à 75 %) pendant la première semaine de traitement ↑ de la SSC (~ 32 %) et de la C_{max} (~ 98 %) de la digoxine chez des patients atteints d'une cirrhose du foie. ↑ de la C_{max} (~ 44 %), de la C12h (~ 53 %), de la concentration à l'état d'équilibre (C_{ss}) (~ 44 %) et de la SSC (~ 50 %) de la digoxine chez des sujets en bonne santé	L'utilisation concomitante de digoxine peut avoir des effets additifs sur la conduction du nœud AV ce qui peut résulter en un bloc cardiaque complet. 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 (voir 7

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
			MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
Inhibiteur du courant I_f			
Ivabradine	EV	Étant donné son effet d'inhibition modérée du CYP3A4, lorsqu'il est administré en concomitance avec l'ivabradine, le vérapamil (120 mg, 2 f.p.j.) peut doubler, voire tripler, la SSC plasmatique de l'ivabradine. Puisque le vérapamil et l'ivabradine ralentissent tous les deux le rythme cardiaque, leur administration concomitante pourrait entraîner une réduction exacerbée du rythme cardiaque du patient.	Étant donné l'exposition accrue d'ivabradine et l'effet additif de ralentissement du rythme cardiaque, l'emploi concomitant du chlorhydrate de vérapamil avec de l'ivabradine est contre-indiqué (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Diurétiques			
	T		L'emploi concomitant avec des diurétiques peut entraîner une potentialisation de l'effet hypotenseur.
Médicaments gynécologiques			
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 (voir 2 CONTRE-INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil	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 le chlorhydrate de vérapamil dans les 2 jours suivant l'abandon du traitement par la flibansérine (voir 2 CONTRE-

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
		cardiovasculaire, Hypotension).	INDICATIONS et 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Hypotension).
Antagonistes des récepteurs H2			
Cimétidine	T	Chez des sujets en bonne santé, ↑ de la SSC du vérapamil-R (~ 25 %) et du vérapamil-S (~ 40 %) avec ↓ correspondante de la clairance du vérapamil-R et du vérapamil-S	
Antirétroviraux			
Agents antirétroviraux (VIH)	T		En raison du potentiel d'inhibition métabolique de certains antirétroviraux, comme le ritonavir, les concentrations plasmatiques du chlorhydrate de vérapamil peuvent augmenter. Il faut faire preuve de prudence ou la dose de chlorhydrate de vérapamil peut devoir être réduite
Agents immunosuppresseurs			
Cyclosporine	T	↑ de la SSC, de la Css et de la Cmax 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 d'ajuster la dose, en fonction des concentrations sanguines des médicaments, de la surveillance de la tension
Évérolimus	T	Évérolimus : ↑ de la SSC (facteur de ~3,5) et de la C_{max} (facteur de ~2,3) Vérapamil : ↑ de la Cmin (facteur de ~2,3)	
Sirolimus	T É	Sirolimus : ↑ de la SSC (facteur de ~2,2); Vérapamil-S : ↑ de la SSC (facteur de ~1,5)	

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
Tacrolimus	T	↑ possible des concentrations de tacrolimus	artérielle et de la surveillance clinique d'autres symptômes chez le patient.
Régulateurs du métabolisme des lipides (inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase) :			
Atorvastatine	T	↑ possible des concentrations d'atorvastatine ↑ de la SSC 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 la SSC (~63 %) et de la C_{max} (~32 %) du vérapamil	
Simvastatine	É	↑ de la SSC (facteur de ~ 2,6) et de la Cmax (facteur de ~ 4,6) de la simvastatine chez des sujets en bonne santé	
Agents de blocage neuromusculaire			

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
Agents de blocage neuromusculaire p.ex. atracurium	ECÉ		Des données cliniques et des résultats d'études menées chez l'animal laissent croire que le chlorhydrate de vérapamil peut potentialiser les effets des agents de blocage neuromusculaire (curariformes et dépolarisants). Il peut donc être nécessaire de réduire la dose de chlorhydrate de vérapamil et (ou) la dose de l'agent de blocage neuromusculaire quand on les utilise en concomitance.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)			
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) p.ex. acide acétylsalicylique	T		On doit penser aux effets indésirables possibles de type saignements, dus aux effets antiplaquettaires synergiques du chlorhydrate de vérapamil et de l'acide acétylsalicylique chez les patients qui reçoivent ces deux agents en concomitance.
Agonistes des récepteurs de la sérotonine			
Almotriptane	T	↑ de la SSC (~ 20 %) et de la Cmax (~ 24 %) de l'almotriptane	
Uricosuriques :			
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.
Vasodilatateurs :			
Vasodilatateurs	T		L'emploi concomitant avec des vasodilatateurs peut entraîner une potentialisation de l'effet hypotenseur.
Autres			

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
Dantrolène			Deux études chez l'animal donnent à penser que l'usage IV concomitant de vérapamil et de dantrolène sodique peut entraîner un collapsus cardiovasculaire. Il a également été signalé un cas d'hyperkaliémie et de dépression du myocarde à la suite de la coadministration de chlorhydrate de vérapamil par voie orale et de dantrolène par voie intraveineuse. La combinaison du dantrolène sodique par voie intraveineuse et des bloqueurs de canaux calciques, tel que le vérapamil, ne devrait pas utilisée lors d'un renversement d'une crise d'hyperthermie maligne.
Anesthésiques inhalés	T	↑ de la dépression de la contractilité cardiaque	Des expériences chez les animaux ont montré que les anesthésiques administrés par inhalation dépriment l'activité cardiovasculaire, en diminuant le mouvement entrant des ions calcium. S'ils sont administrés de façon concomitante, les anesthésiques inhalés et les antagonistes du calcium (tel le chlorhydrate de vérapamil) doivent être dosés avec prudence pour éviter une dépression cardiovasculaire excessive.
Médicaments liés au plasma			Étant donné que le vérapamil est hautement lié aux protéines plasmatiques, il devrait être

Classe du médicament pris en concomitance : Nom du médicament	Réf	Effet sur la concentration du chlorhydrate de vérapamil ou du médicament pris en concomitance	Commentaire clinique
			administré avec prudence aux patients qui reçoivent d'autres médicaments qui se lient beaucoup aux protéines.

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

Utilisation du médicament chez les patients où la transmission neuromusculaire est réduite
Une réduction de la transmission neuromusculaire a été observée chez les patients atteints de la maladie de Duchenne et un prolongement du rétablissement du blocage neuromusculaire causé par le vécuronium a également été observé lors de la prise de chlorhydrate de vérapamil. En conséquence, il serait nécessaire de diminuer le dosage du chlorhydrate de vérapamil lors de son administration chez les patients ayant une transmission neuromusculaire réduite (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique : Troubles de la transmission neuromusculaire).

9.5 Interactions médicament-aliment

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration de nombreuses doses élevées de jus de pamplemousse a augmenté la SSC du vérapamil-R et du vérapamil-S dans une proportion allant jusqu'à 49 % et 37 %, respectivement. L'augmentation des Cmax 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.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le chlorhydrate de vérapamil 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire, Troubles de la conduction). À raison d'une base équimolaire, le chlorhydrate de vérapamil exerce un effet anesthésique local qui équivaut à 1,6 fois celui de la procaïne.

Le chlorhydrate de vérapamil est non seulement un puissant relaxant du muscle lisse 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 sont attribués, en grande partie, à son action sur le nœud sinusal et auriculo-ventriculaire. L'activité électrique au niveau des nœuds SA et AV dépend en majeure partie de l'entrée de calcium par le canal lent. En inhibant cet influx, le vérapamil ralentit la conduction AV et prolonge la période réfractaire efficace dans les nœuds AV pour en modifier le rythme. Cet effet entraîne une réduction du rythme ventriculaire chez des patients qui présentent un flutter auriculaire ou une fibrillation auriculaire et une réponse ventriculaire rapide.

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

En interrompant la rentrée au nœud AV, le vérapamil peut restaurer un rythme sinusal normal

chez des patients atteints de tachycardies supraventriculaires paroxystiques (TSVP), dont les TSVP associées au syndrome de Wolff-Parkinson-White.

Il n'a aucun effet sur les voies de conduction accessoires.

L'effet vasodilatateur du vérapamil semble être attribuable à son effet sur le blocage des canaux calciques ainsi que des α-récepteurs. Le vérapamil n'induit pas de spasmes artériels périphériques.

Le vérapamil ne modifie pas les taux de calcium sériques totaux.

10.2 Pharmacodynamie

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

Pharmacologie chez l'animal
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 subséquentes, effectuées sur différentes arythmies expérimentales, ont démontré que le chlorhydrate de vérapamil possédait des effets antiarythmiques significatifs. 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 n'en exerce 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 suppresseur 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 bêta-bloquant, 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.

10.3 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 des hommes en bonne santé, le chlorhydrate de vérapamil administré par voie orale est fortement métabolisé par le cytochrome P450 dans le foie. Les isoenzymes particulières concernées relèvent de la famille des CYP3A4, des CYP1A2 et des CYP2C. 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 IV 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 orale et IV, et selon l'excrétion urinaire cumulative, l'absorption a été calculée entre 90 et 92 %. La biodisponibilité absolue du vérapamil inchangé est d'environ 10 à 20 % en raison d'un intense métabolisme de premier passage.

L'élimination plasmatique de la substance inchangée après une administration IV se fait avec une demi-vie de 3,5 à 7,4 heures. La radioactivité totale, cependant, est éliminée en une demi-vie

d’environ 24 heures.

La liaison du vérapamil aux protéines plasmatiques est d’environ 90 %. Soixante-trois à 70% d’une dose radioactive ont été éliminés dans l’urine après une administration orale ou IV, et jusqu’à 16 % ont été excrétés dans les selles.

Le vérapamil subit un métabolisme hépatique intense et variable par le système du cytochrome P450. Les isoenzymes particulières impliquées sont la CYP 3A4, la CYP 1A2 et la famille des CYP 2C.

Élimination
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 (plage 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 la SSC (1-8 %). La prise de nourriture diminue donc légèrement la biodisponibilité du médicament (SSC), mais les écarts entre les valeurs maximales et minimales sont moins importants.

Hémodynamique
Le vérapamil réduit la postcharge et la contractilité myocardique. La dose IV courante de 5 à 10 mg produit une réduction transitoire, habituellement asymptomatique, de la tension artérielle systémique normale et une résistance et une contractilité vasculaires systémiques; la pression de remplissage du ventricule gauche est légèrement accrue. Chez la plupart des patients, dont ceux atteints d’une cardiopathie organique, l’action inotrope négative du vérapamil est compensée par une réduction de la postcharge, et l’index cardiaque n’est habituellement pas réduit. Cependant, chez les patients souffrant de dysfonction cardiaque modérément sévère à sévère (pression capillaire pulmonaire dépassant 20 mmHg, fraction d’éjection de moins de 30 %), on peut observer une aggravation aiguë de l’insuffisance cardiaque. Le pic des effets thérapeutiques survient entre 3 et 5 minutes après une injection de bolus.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Gériatrie :** 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. La SSC 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.

- **Origine éthique :** L'effet de l'appartenance raciale des patients sur le chlorhydrate de vérapamil, lorsqu'il est administré en tant que Chlorhydrate de Vérapamil Injection 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique, Insuffisance hépatique et 4 POSOLOGIE ET 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 IV 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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Reins, 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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il faut éviter de mélanger le chlorhydrate de vérapamil avec de l'albumine, de l'amphotéricine B, du chlorhydrate d'hydralazine et du triméthoprime-sulfaméthoxazole.

Le chlorhydrate de vérapamil précipitera dans toute solution dont le pH est supérieur à 6,0.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

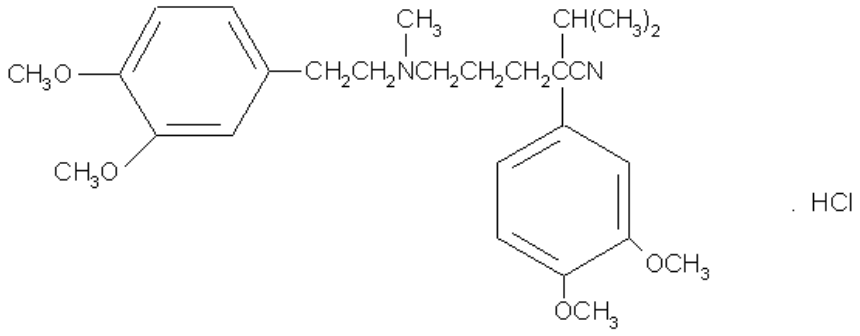
Nom propre : Chlorhydrate de vérapamil

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

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

Masse moléculaire : 491,08 g/mol

Formule développée :



Description : Le vérapamil sous forme de sel de chlorhydrate est une poudre cristalline pratiquement blanche au goût amer, pratiquement sans odeur et facilement soluble dans le chloroforme et l'eau (1 partie pour 20), relativement soluble dans l'éthanol et pratiquement insoluble dans l'éther. Son point de fusion est de 140 °C et il doit être protégé de la lumière. Le pH d'une solution de 5 % dans l'eau est de 4,5 à 6,5. Le pKa du vérapamil est de 8,6 avec du KOH 0,1N dans du méthanol utilisant un mélange méthanol-eau en tant que solvant de l'échantillon et une extrapolation pour l'eau pure, et de 8,75 dans le plasma humain.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les donnes sur lesquelles était fondée l'approbation de l'indication originale ne sont pas disponibles.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie Générale

Toxicité aiguë

Tableau 6. Dose létale médiane (DL50) (mg/kg) du vérapamil

	Intravenous	Intraperitoneal	Subcutaneous	Oral
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)

Définitions : M = mâle; F = femelle

Les symptômes qui précèdent le décès sont semblables chez les deux sexes : sédation marquée, excitabilité diminuée, respiration difficile, spasmes cloniques et convulsions.

Toxicité subaiguë

Administration par voie orale

Le vérapamil a été administré par voie orale en doses de 12,5, 25 et 50 mg/kg/jour à des rats, par l'intermédiaire d'aliments, pendant 14 semaines (29 animaux par groupe), et à des chiens, sous forme de capsules, 6 jours/semaine pendant 15 à 16 semaines (4 animaux par groupe). Des babouins ont reçu 2, 4, 8, 16, 32 et 64 mg/kg par la bouche tous les jours pendant 4 semaines (2 animaux par groupe).

Chez les rats, une augmentation liée à la dose du poids du cœur et des poumons a été observée. Les chiens ayant reçu de 25 à 50 mg/kg ont enregistré une légère perte de poids et une réduction significative du rythme cardiaque jusqu'à la semaine 11, suivies d'un retour graduel à la normale. On a remarqué, durant les deux premières semaines de l'étude, des vomissements chez un chien ayant reçu une dose de 12,5 mg/kg, chez un autre à 25 mg/kg et chez tous les animaux à 50 mg/kg. Le taux d'alanine aminotransférase (TGPS) était élevé à la 9^{e} semaine chez un chien qui recevait 25 mg/kg et à la fin de l'étude, chez deux animaux qui recevaient 50 mg/kg. Les examens macroscopiques effectués à la nécropsie étaient négatifs, et aucun changement histologique associé au médicament n'a été observé. Les babouins n'ont pas affiché de changements liés au médicament.

Administration par voie intramusculaire
On a administré à des chiens (beagles) des doses de 0, 2 et 10 mg/kg, 5 jours/semaine pendant 30 jours (4 animaux par groupe). Chez tous les animaux, le site d'injection est devenu œdémateux, et une réduction du rythme cardiaque liée à la dose a été observée. À 10 mg/kg, les valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite ont diminué, et un animal avait une TGPS élevée. À la nécropsie, on a relevé un œdème au site d'injection et une augmentation du poids de la rate chez les sujets ayant reçu une dose de 10 mg/kg. Un chien ayant reçu cette dose présentait aussi une augmentation de l'infiltration de cellules inflammatoires au foie, avec quelques changements dégénératifs des cellules hépatiques.

Administration par voie intraveineuse
Le vérapamil a été administré à des rats Sprague-Dawley à 0,2, 1,0 et 5,0 mg/kg une fois par jour pendant 4 semaines (30 animaux par groupe) et de manière semblable à des chiens (beagles) à 0,1, 0,4 et 1,6 mg/kg (6 animaux par groupe).

Chez tous les chiens qui ont reçu la dose la plus élevée, on a observé de l'agitation, de la salivation et une respiration difficile, ainsi qu'une conduction AV retardée chez la moitié des sujets. Chez 4 des 6 animaux ayant reçu la dose la plus élevée (1.6 mg/kg), on a remarqué, lors d'examens histopathologiques, de petites accumulations sporadiques localisées de cellules de Kupffer, ainsi que la mort de cellules individuelles du foie (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 (ÉCG) 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. Dans une étude ultérieure de 12 mois, on a aussi noté une légère diminution de gain pondéral.

Chez les chiens, à une dose de 60 mg et plus, des signes de toxicité comme les vomissements, la salivation, une hyperplasie réversible des gencives, une réduction de la consommation d'aliments, une légère perte de poids et une élévation transitoire légère à modérée de la TGPS ont été notés, et trois des animaux sont décédés. La dose de 40 mg a causé une perte de coloration du pelage et une perte des poils, ainsi qu'un retard dans la conduction AV.

Dans une autre étude, des changements atypiques du cristallin (cataractes) ont été observés chez 8 beagles recevant de doses toxiques (62,5 et 70 mg/kg). Dans une étude subséquente, 4 beagles ont reçu 81 mg/kg pendant 18 mois et aucun n'a développé de cataractes. On a conclu que tout

changement dans la transparence du cristallin causé par le vérapamil est propre au beagle. Cette conclusion est supportée par l'absence de lésions semblables chez les autres espèces étudiées et par l'absence apparente de diminution du métabolisme des glucides et de l'énergie au niveau des tissus lenticulaires, dues au vérapamil. On sait que les protéines hydrosolubles de la lentille des canins sont différentes 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 soeurs 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 soeurs *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 deux cents 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 le 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 en traitement que dans le groupe témoin.

Génotoxicité
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).

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 une seule fois. Les signes manifestes d'irritation comprenaient principalement de la congestion aux sites d'injection, sans signe de nécrose ou d'autres changements dégénératifs.

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 intraartérielle de 5 mg/animal. Les sites d'injection ont été examinés tous les jours pour des manifestations d'inflammation et de sensibilité à la pression. Plus tard, plusieurs spécimens de tissus ont été prélevés des sites 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 changements observés prenaient la forme d'une légère inflammation ou de légères altérations dégénératives des cellules musculaires. Ils étaient réversibles.

Reproduction et tératologie

Des études ont été menées chez des rats et des lapins à qui l'on a administré du vérapamil dans les aliments ou par tube gastrique. Ces études comprenaient des études de fertilité et de performance reproductive générale chez les rats, des études de tératogénicité chez le rat et le lapin et des études péri et postnatales chez le rat. On a administré à des rats 2,5, 12,5, 25 et 100 mg/kg de poids corporel par tube gastrique, et 1,3, 1,6, 5,2, 7,5, 13,3, 16 et 55 mg/kg de poids corporel dans les aliments. Dans une autre étude sur la tératogénicité, on a administré à des rats 5, 10 et 20 mg/kg de poids corporel par gavage, trois fois par jour à des intervalles d'environ 4,5 heures. On a administré aux lapins 5 et 15 mg/kg de poids corporel par tube gastrique.

On n'a relevé aucun signe de tératogénicité chez l'une ou l'autre des espèces, et aucun effet embryotoxique n'a été observé chez les rats ayant reçu la médication dans leur nourriture, qu'il s'agisse de doses allant jusqu'à 12,5 mg/kg de poids corporel administrée par tube gastrique ou de doses allant jusqu'à 10 mg/kg trois fois par jour. La dose quotidienne unique de 25 mg/kg de poids corporel ou plus, et la dose quotidienne multiple de 25 mg/kg trois fois par jour, ont causé un taux de résorption plus élevé chez le rat. Il n'y avait aucune différence dans les taux de résorption observés chez le lapin, et aucun effet sur le développement péri et postnatal ou sur la fertilité chez le rat.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PrISOPTIN®SR (Chlorhydrate de vérapamil en comprimés à libération prolongée), Numéro de contrôle 253349, Monographie de produit, BGP Pharma Inc., 07 décembre 2021.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrCHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP
Chlorhydrate de vérapamil injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PrChlorhydrate de Verapamil Injection USP** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet du **PrChlorhydrate de Verapamil Injection USP**.

Pour quoi PrChlorhydrate de Vérapamil Injection USP est-il utilisé ?

- Rythme cardiaque anormale
- Accélération du rythme cardiaque

Comment PrCHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP agit-il ?
Le PrChlorhydrate de Vérapamil Injection 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.

Quels sont les ingrédients dans PrChlorhydrate de Vérapamil Injection USP ?
Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de vérapamil.

Les ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium afin d'ajuster le pH et l'eau pour injection.
Sans agents conservateurs.

PrChlorhydrate de Vérapamil Injection USP est disponible sous les formes posologiques suivants :
PrChlorhydrate de Vérapamil Injection USP contenant 2,5 mg/mL est disponible en fioles ambrées à usage unique de 2 mL, en boîtes de 10. Le bouchon en caoutchouc chlorobutyle n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel.

Ne prenez pas PrChlorhydrate de Vérapamil Injection USP si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de vérapamil ou à tout autre ingrédients entrant dans la composition de Chlorhydrate de Vérapamil Injection USP;
- vous êtes atteint d'un des troubles cardiaques suivants :

    - dysfonctionnement ventriculaire gauche (une faiblesse d'une partie du cœur qui pompe le sang riche en oxygène pour l'acheminer vers le reste de l'organisme);
    - choc cardiogénique (le cœur est incapable de pomper suffisamment de sang vers l'organisme);
    - bloc cardiaque du 2e ou 3e degré (un type de battement et de rythme cardiaque irrégulier);
    - maladie du sinus (le stimulateur cardiaque naturel est incapable de créer des battements de cœur au rythme normal);
    - bradycardie (battements cardiaques anormalement lents); ou
    - flutter ou fibrillation auriculaire (rythme cardiaque anormale, rapide et irrégulier) en présence d'une voie accessoire (p. ex., syndromes de Wolff-Parkinson-White et de Lown-Ganong-Levine).
- vous avez eu une crise cardiaque, et vous souffrez également d'insuffisance cardiaque.
- Vous prenez de l'ivabradine, un médicament qui ralentit le rythme cardiaque; il est utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque.
- vous prenez ou avez pris récemment (au cours des 2 derniers jours) de la flibansérine, un médicament pour traiter les troubles généralisés de baisse de désir sexuel chez la femme..

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre [Pr]Chlorhydrate de Vérapamil Injection USP, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes enceinte ou vous prévoyez le devenir; [Pr]CHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP n'est pas recommandé pendant la grossesse.
- allaitez ou planifiez allaiter; [Pr]CHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP passe dans le lait maternel; il n'est donc pas recommandé pendant l'allaitement.
- êtes atteint de troubles cardiaques;
- êtes atteint de troubles rénaux;
- êtes atteint de troubles hépatiques;
- prenez des bêtabloquants; [Pr]CHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP ne doit pas être pris avec des bêtabloquants car de graves effets indésirables pourraient s'ensuivre
- êtes atteint d'une maladie neuromusculaire (p. ex. myasthénie grave, syndrome de Lambert Eaton ou maladie de Duchenne).
- avez des concentrations élevées de calcium dans votre sang;
- êtes âgé de 65 ans ou plus.
-

Autres mises en garde que vous devriez connaître :

Prendre [Pr]CHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP peut causer les problèmes suivants :

- **Hypotension** (tension artérielle basse) : Ceci peut survenir après une seule dose et même après plusieurs mois de traitement. Si vous développer une hypotension, votre

professionnel de la santé pourrait réduire votre dose de PrCHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP.

- **Troubles cardiaques** : Ceci comprend :
  - bloc cardiaque (un type de battement and rythme cardiaque). PrCHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP pourrait aggraver un bloc cardiaque de 1er degré en 2e ou 3e degré;
  - bradycardie (battement de cœur anormalement lent); et
  - asystole (aucune activité électrique dans le cœur et le cœur cesse de battre).

Si vous développez un trouble cardiaque, votre professionnel de la santé peut décider de réduire votre dose ou de cesser votre traitement par PrCHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP. Votre professionnel de la santé pourrait également recommander une thérapie pour traiter votre problème cardiaque.

- **Troubles hépatiques** : Ceci comprend une augmentation de certaines enzymes hépatiques pouvant entraîner des lésions ou la mort des cellules hépatiques. Votre professionnel de la santé surveillera votre taux d'enzymes hépatiques tout au long du traitement. Si vous présentez des troubles hépatiques, votre professionnel de la santé pourrait réduire votre dose de PrCHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP.

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre**, ci-dessous pour de plus amples renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Surveillance et épreuves : Si on vous prescrit PrCHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP, votre professionnel de la santé pourrait vouloir effectuer plusieurs épreuves dépendamment de votre état de santé et des autres médicaments que vous prenez. Il pourrait vérifier votre tension artérielle, et vous faire passer des tests sanguins et des électrocardiogrammes (utilisés pour évaluer votre cœur). Votre professionnel de la santé interprétera vos résultats et pourrait ajuster votre dose ou mettre fin à votre traitement par PrCHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP.
Conduite de véhicules et utilisation de machines : PrCHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP peut affecter votre capacité à réagir, surtout en début de traitement ou lorsqu'il y a augmentation de la dose. Vous ne devriez pas conduire un véhicule ni utiliser de machines tant que vous ne saurez pas quel effet PrCHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP peut avoir sur vous.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les médicaments qui sont susceptibles d'intéragir avec PrCHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP englobent :

Interactions médicamenteuses graves

Les interactions médicamenteuses graves avec PrCHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP comprennent :

- ivabradine, un médicament qui ralentit le rythme cardiaque; il est utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque. Ne prenez pas PrCHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP si vous prenez de l'ivabradine.
- flibansérine, un médicament pour traiter les troubles généralisés de baisse de désir sexuel chez la femme. Ne prenez pas Chlorhydrate de Vérapamil Injection USP vous prenez ou avez pris récemment (au cours des 2 derniers jours) de la flibansérine. De plus, si vous planifiez entreprendre un traitement par la flibansérine, vous devez attendre au moins 2 semaines après votre dernière dose de PrCHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP.

- alccol.
- almotriptan, un médicament utilisé pour traiter les crises migraineuses aiguës.
- anesthésiants, des médicaments utilisés pour prévenir la douleur pendant la chirurgie.
- antiarythmiques, des médicaments utilisés pour traiter ou prévenir les battements de coeur
  irréguliers (p. ex., disopyramide, flécaïnide, et quinidine).
- anticoagulants, des médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins (p. ex., dabigatran,
  rivaroxaban, apixaban, et édoxaban).
- anticonvulsivants également connus en tant qu'antiépileptiques, des médicaments utilisés pour prévenir l'épilepsie ou les crises convulsives (p. ex., carbamazépine et phénytoïne).
- antidepressants, des médicaments utilisés pour traiter la dépression (p. ex., tranquillisants, antidépresseurs tricycliques et imipramine).
- antidiabétiques, des médicaments utilisés pour traiter le diabète (p. ex., glibenclamide et metformine).
- antigoutteux, des médicaments utilisés pour traiter la goutte chronique (p. ex., colchicine et sulfinpyrazone).
- antihypertenseurs, des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension :
  - alphabloquants (p. ex., térazosine et prazosine);
  - bêtabloquants (p. ex., propranolol, métoprolol, aténolol et timolol);
  - vasodilatateurs;
  - inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA); et
  - diurétiques (p. ex., hydrochlorothiazide).
- Antiinfectieux, des médicaments utilisés pour prévenir ou traiter des infections (p. ex., clarithromycine, érythromycine, rifampicine, et télithromycine).
- antinéoplasiques, des médicaments utilisés pour traiter le cancer (p. ex., doxorubicine).
- anxiolytiques, médicament généralement utilisés pour traiter l'anxiété, l'insomnie et les crises
  convulsives (p. ex., benzodiazépines, buspirone, et midazolam).

- aspirine (acide acétylsalicylique), un antiinflammatoire non-stéroïdien (AINS) utilisé pour réduire la douleur et l'enflure.
- barbituriques, médicaments utilisés pour relaxer le corps et l'aider à s'endormir (p. ex., phénobarbital)
- glycosides cardiaques, des médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque et certains troubles cardiaques (p. ex., digitoxine et digoxine).
- cimétidine, un médicament utilisé pour traiter les aigreurs d'estomac et certain types d'ulcères de l'estomac.
- jus de pamplemousse.
- antiviraux VIH, des médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH (p. ex., ritonavir).
- immunosuppresseurs, des médicaments utilisés pour traiter les maladies autoimmunes (p. ex.,
  cyclosporine, everolimus, sirolimus, et tacrolimus).
- régulateurs du métabolisme des lipides, médicaments utilisés pour abaisser les taux de cholestérol sanguin et prévenir les maladies cardiovasculaires (p. ex., atorvastatine, simvastatine et lovastatine).
- lithium, un médicament utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- bloquants neuromusculaires, médicaments utilisés pour provoquer une relaxation musculaire (p.ex., atracurium).
- millepertuis, un médicament à base d'herbes communément utilisé pour traiter la dépression et les troubles de l'humeur.
- théophylline, un médicament utilisé pour soulager les symptômes d'asthme.

Comment prendre [Pr]CHLORHYDRATE DE VERAPAMIL INJECTION USP :

[Pr]Chlorhydrate de Vérapamil Injection USP sera administré par un professionnel de la santé

<u>Dose habituelle :</u>
Adulte
Dose initiale : De 5 à 10 mg (0,075 à 0,15 mg/kg de poids corporel) administrés par bolus IV en au moins 2 minutes.

Dose subséquente : 10 mg (0,15 mg/kg de poids corporel) 30 minutes après la première dose si la réponse initiale n'est pas adéquate. Un intervalle optimal pour les doses IV subséquentes n'a pas été déterminé et doit être personnalisé pour chaque patient.

Patients plus âgés (65 ans et plus) : La dose doit être administrée en au moins 3 minutes pour réduire au minimum le risque de réactions indésirables au médicament**.**

Enfants
Dose initiale :
De 0 à 1 an : 0,1 à 0,2 mg/kg de poids corporel (intervalle de dose unique habituel de 0,75 à 2

mg) administré en bolus IV d'au moins 2 minutes sous surveillance continue par ECG.

De 1 à 15 ans : 0,1 à 0,3 mg/kg de poids corporel (intervalle de dose unique habituel de 2 à 5 mg) administré en bolus IV pendant au moins 2 minutes. Ne pas dépasser 5 mg.

Dose subséquente :
De 0 à 1 an : 0,1 à 0,2 mg/kg de poids corporel (intervalle de dose unique habituel de 0,75 à 2 mg) 30 minutes après la première dose si la réponse initiale n'est pas adéquate (sous surveillance continue par ECG). Un intervalle optimal pour les doses IV subséquentes n'a pas été déterminé et doit être personnalisé pour chaque patient.

De 1 à 15 ans : 0,1 à 0,3 mg/kg de poids corporel (intervalle de dose unique habituel de 2 à 5 mg) 30 minutes après la première dose si la réponse initiale n'est pas adéquate. Un intervalle optimal pour les doses IV subséquentes n'a pas été déterminé et doit être personnalisé pour chaque patient. Ne pas administrer des doses uniques de plus de 10 mg.

Le traitement oral doit remplacer le traitement intraveineux aussi tôt que possible lorsque le médecin souhaite continuer le traitement avec le chlorhydrate de vérapamil. La durée du traitement dépend de l'affection sous-jacente et des antécédents de récidive.

Surdosage :

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

Dose oubliée :
Un professionnel de la santé s'assurera que ce produit vous soit administré de manière adéquate et que les doses ne soient pas oubliées.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à [Pr]Chlorhydrate de Vérapamil Injection USP?
Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez [Pr]Chlorhydrate de Vérapamil Injection USP. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure : Constipation et Céphalées. Consultez votre professionnel de la santé si vous éprouvez un de ces effets de manière sévère.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre médecin ou votre pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien**
	Seulement pour les effets secondaires graves	**Dans tous les cas**	
Courant			
Hypotension (tension artérielle basse) : Étourdissements, évanouissement, sensation ébrieuse, vision brouillée, nausée, vomissement, ou fatigue (peut survenir lorsque vous vous levez d'une position couchée ou assise).		**√**	
Œdème : enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds et chevilles, du visage ou des voies aériennes.		**√**	
Insuffisance cardiaque (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, difficulté à respirer, fatigue, faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne, perte d'appétit, nausée, battements cardiaques rapides ou irréguliers, ou capacité réduite à l'effort.			**√**
Bloc cardiaque (un type de battement ou rythme cardiaque irrégulier) : sensation ébrieuse, évanouissement, étourdissement,		**√**	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre médecin ou votre pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien**
	Seulement pour les effets secondaires graves	**Dans tous les cas**	
essoufflement, difficulté à respirer, nausée, ou fatigue.			
Bradycardie (battements cardiaques anormalement lents)		**√**	
PEU COURANT			
Angiocœdème et réaction allergique sévère (anaphylaxie) : enflure du visage, des yeux, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou respirer, nausée ou vomissement, respiration sifflante, éruption cutanée, urticaire, démangeaison fièvre, crampes abdominales, inconfort ou resserrement de la poitrine			**√**
Troubles musculaires : douleur articulaire, crampes musculaires ou faiblesse musculaire.		**√**	
Convulsions			**√**
Troubles cutanés : éruption cutanée, bosses rouges douloureuses, démangeaisons, transpiration, rougeur, douleurs articulaires ou douleurs musculaires.			**√**
FRÉQUENCE INCONNUE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre médecin ou votre pharmacien**		**Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien**
	Seulement pour les effets secondaires graves	**Dans tous les cas**	
Troubles hépatiques : sensation d'inconfort, fièvre, douleur dans le quadrant droit supérieur de l'abdomen, ictère (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), urine foncée ou selles pales.			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant, non mentionné dans le présent document, ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez entre 15 °C et 25 °C. Protéger de la lumière.

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

Le bouchon en caoutchouc chlorobutyle n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel.

Pour en savoir plus au sujet de [Pr]Chlorhydrate de Vérapamil Injection USP :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produitspharmaceutiques.html) ,le site web du fabricant www.sandoz.ca, ou en téléphonant au 1-800-361-3062,

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.
Dernière révision : 4 mai, 2026.