

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE

Fioles de 5 mL et de 10 mL à 5 mg/mL

STÉRILE

Antiarythmique

Teva Canada Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de rédaction :
Le 15 novembre 2010

N° de contrôle de la présentation : 142866

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrCHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE

Fioles de 5 mL et de 10 mL à 5 mg/mL

STÉRILE

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antiarythmique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE (chlorhydrate de diltiazem) inhibe le mouvement des ions calcium durant la dépolarisation de la membrane cellulaire du muscle cardiaque et du muscle lisse des vaisseaux. Les bienfaits thérapeutiques du diltiazem dans le traitement des tachycardies supraventriculaires proviennent de sa capacité de ralentir la conduction et de prolonger la période réfractaire dans le nœud auriculoventriculaire (AV). Les effets du diltiazem sur la conduction dans le nœud AV dépendent de la fréquence (de l'utilisation), aussi ce médicament peut-il réduire sélectivement la fréquence cardiaque durant les tachycardies associées au nœud AV tout en n'entraînant que peu ou pas d'effets sur la conduction dans le nœud AV aux fréquences normales.

Le diltiazem ralentit la fréquence ventriculaire chez les patients chez qui la réponse ventriculaire est rapide durant la fibrillation ou le flutter auriculaires. Le diltiazem rétablit le rythme sinusal normal dans les tachycardies paroxystiques supraventriculaires (TSVP) en interrompant la ré-entrée dans les tachycardies nodales de ré-entrée et dans les tachycardies réciproques, comme le syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). Le diltiazem prolonge le cycle sinusal. Il n'a aucun effet sur le temps de récupération du nœud sinusal ni sur le temps de conduction sino-auriculaire (SA) en l'absence de dysfonctionnement du nœud SA. Le diltiazem n'entraîne pas d'effet électrophysiologique important sur les tissus du cœur qui dépendent des canaux sodiques rapides, comme le faisceau de His, le réseau de Purkinje, les muscles auriculaires et ventriculaires, et les voies accessoires extra-nodales.

À cause de ses effets sur les muscles lisses des vaisseaux, le diltiazem, tout comme les autres antagonistes du calcium, diminue la résistance périphérique totale, ce qui entraîne une diminution de la pression systolique et de la pression diastolique.

Hémodynamie

Chez les patients souffrant de maladie cardiovasculaire, l'administration de doses uniques de chlorhydrate de diltiazem par bolus intraveineux (suivie dans certains cas d'une perfusion continue) produit une diminution de la tension artérielle, de même qu'une diminution de la

résistance vasculaire systémique, de la résistance vasculaire coronarienne et du produit de la fréquence et de la pression. En outre, elle augmente le débit coronarien. La réponse survient habituellement dans les 3 minutes qui suivent l'administration d'un ou de deux bolus intraveineux de CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE et la diminution de la fréquence cardiaque est maximale après 2 à 7 minutes. La diminution de la fréquence cardiaque peut durer de une à trois heures. Une fois la perfusion terminée, la diminution de la fréquence cardiaque peut persister pendant une demie à plus de dix heures (elle dure en moyenne 7 heures). La durée de l'hypotension, s'il s'en trouve, peut être du même ordre.

Dans quelques études, l'administration de diltiazem par voie intraveineuse à des patients souffrant d'une affection du myocarde (insuffisance cardiaque grave, infarctus aigu du myocarde, myocardiopathie hypertrophique) n'a produit aucun effet important sur la contractilité, sur la pression télédiastolique ventriculaire gauche et sur la pression capillaire pulmonaire. La fraction d'éjection ainsi que le débit et l'index cardiaques n'ont pas varié ou ont augmenté. En général, les effets hémodynamiques maximaux sont survenus en l'espace de 2 à 5 minutes après l'injection. Dans de rares cas toutefois, on a observé une aggravation de l'insuffisance cardiaque chez certains patients présentant une insuffisance préexistante de la fonction ventriculaire.

Pharmacodynamie

L'application du modèle E_{max} sigmoïdal montre qu'il existe une corrélation significative entre la prolongation de l'intervalle PR et la concentration plasmatique de diltiazem chez des volontaires sains. Par contre, aucune corrélation n'a été observée entre la concentration plasmatique de diltiazem chez des volontaires sains et la modification de la fréquence cardiaque, de la pression systolique et de la pression diastolique. Chez un groupe de patients hypertendus toutefois, une corrélation linéaire a été observée entre la réduction de la pression artérielle moyenne et la concentration plasmatique de diltiazem.

Chez des patients souffrant de fibrillation ou de flutter auriculaires, l'application du modèle E_{max} sigmoïdal montre qu'il existe une corrélation significative entre le pourcentage de réduction de la FC et la concentration plasmatique de diltiazem. Compte tenu de cette relation, la concentration plasmatique moyenne de diltiazem nécessaire pour produire une diminution de 20 % de la fréquence cardiaque se chiffre à 80 ng/mL. De même, des concentrations plasmatiques moyennes de 130 ng/mL et de 300 ng/mL produisent une réduction de la fréquence cardiaque de 30 % et 40 % respectivement.

Pharmacocinétique

L'administration de doses uniques par voie intraveineuse à des volontaires sains de sexe masculin laisse croire que la pharmacocinétique du diltiazem est linéaire lorsque les doses se situent entre 10,5 et 21,0 mg. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 3,4 heures. Le volume de distribution apparent est d'environ 305 L. Le diltiazem subit un métabolisme hépatique important et la clairance totale de ce médicament est d'environ 65 L/h.

La pharmacocinétique du diltiazem n'est pas linéaire aux doses de 4,8 à 13,2 mg/h après une perfusion intraveineuse de 24 heures à vitesse constante à des volontaires sains de sexe masculin. En effet, au fur et à mesure qu'augmente la dose dans cet intervalle, la clairance totale diminue,

passant de 64 à 48 L/h, tandis que la demi-vie d'élimination plasmatique augmente, passant de 4,1 à 4,9 heures. Le volume de distribution demeure inchangé (360 à 391 L).

La clairance totale est plus faible chez les patients souffrant de fibrillation ou de flutter auriculaires que chez les volontaires sains. La clairance totale observée chez les patients ayant reçu un bolus allant de 2,5 mg à 38,5 mg était de 36 L/h en moyenne. Chez les patients ayant reçu une perfusion continue à raison de 10 ou de 15 mg/h pendant 24 heures, la clairance totale moyenne du diltiazem était de 42 L/h et de 31 L/h respectivement.

Outre la conjugaison (sulfatation et glucuroconjugaison), les voies métaboliques du diltiazem comprennent la *N*-déméthylation et la *O*-déméthylation (assurées par le cytochrome P₄₅₀), ainsi que la désacétylation (sous l'effet des estérases tissulaires et plasmatiques). D'après les études *in vitro*, la principale isoenzyme responsable de la *N*-déméthylation est le CYP3A4.

N-monodesméthyldiltiazem, désacétyldiltiazem, désacétyl-*N*-monodesméthyldiltiazem, désacétyl-*O*-desméthyldiltiazem et désacétyl-*N*, *O*-desméthyldiltiazem sont les métabolites urinaires qui ont été identifiés chez l'être humain. Après administration par voie orale, 2 % à 4 % du diltiazem se retrouve sous forme inchangée dans l'urine. Les médicaments qui induisent ou inhibent les enzymes microsomiales hépatiques peuvent modifier l'élimination du diltiazem.

A contrario, ni le *N*-monodesméthyldiltiazem, ni le désacétyldiltiazem, deux principaux métabolites retrouvés dans le plasma après l'administration par voie orale, ne sont habituellement décelés dans le plasma à la suite d'une injection intraveineuse unique de chlorhydrate de diltiazem. Toutefois, on les observe après une perfusion continue de 24 heures à vitesse constante.

La radioactivité totale, mesurée après l'administration rapide d'une dose intraveineuse à des volontaires sains, laisse croire que des métabolites inconnus atteindraient des concentrations supérieures à celle du diltiazem et que ceux-ci seraient éliminés plus lentement. En effet, la demi-vie plasmatique totale du produit radioactif est d'environ 20 heures, alors que celle du diltiazem n'est que de 2 à 5 heures.

La liaison du diltiazem aux protéines plasmatiques est de 70 % à 80 %.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE (chlorhydrate de diltiazem) est indiqué dans les cas suivants :

1. **Fibrillation ou flutter auriculaires.** Maîtrise temporaire du rythme ventriculaire rapide pendant un épisode de fibrillation ou de flutter auriculaires. Contre-indiqué chez les patients qui souffrent de fibrillation ou de flutter auriculaires associés à une voie accessoire court-circuitant le nœud AV comme dans le syndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), ou chez ceux qui présentent un intervalle PR étroit, comme dans le syndrome de Lown-Ganong-Levine. Le CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE ne rétablit que rarement le rythme sinusal dans les cas

de fibrillation ou de flutter auriculaires.

2. Tachycardie supraventriculaire paroxystique. Rétablissement rapide du rythme sinusal dans les cas de tachycardie supraventriculaire paroxystique. Ces cas comprennent les tachycardies nodales par ré-entrée et les tachycardies réciproques associées à une voie de conduction paranodale, comme dans le syndrome de Wolff-Parkinson-White ou à un syndrome avec raccourcissement de l'intervalle PR, comme le syndrome de Lown-Ganong-Levine. À moins d'indications contraires, on tentera une manœuvre vagale appropriée avant l'administration du CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE.

L'emploi du CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE pour régulariser la réponse ventriculaire des patients souffrant de fibrillation ou de flutter auriculaires, ou pour rétablir le rythme sinusal chez les patients souffrant de tachycardie supraventriculaire paroxystique, doit se faire avec prudence chez les personnes dont l'état hémodynamique est précaire ou chez celles qui prennent des médicaments qui diminuent certains ou la totalité des paramètres suivants : résistance périphérique, remplissage ventriculaire, contractilité du myocarde ou propagation de l'influx électrique dans le myocarde.

Quelle que soit l'indication, il est essentiel de surveiller constamment l'ÉCG et de mesurer fréquemment la tension artérielle du patient. Un défibrillateur et un appareil de réanimation doivent être accessibles rapidement.

CONTRE-INDICATIONS

Le CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE (chlorhydrate de diltiazem) est contre-indiqué dans les cas suivants :

1. Maladie du sinus, sauf en présence d'un stimulateur ventriculaire opérationnel.
2. Bloc AV du deuxième ou du troisième degrés, sauf en présence d'un stimulateur ventriculaire opérationnel.
3. Hypersensibilité connue au diltiazem.
4. Hypotension grave ou choc cardiogène.
5. Fibrillation ou flutter auriculaires associés à une voie accessoire court-circuitant le nœud AV, comme dans le cas du syndrome de WPW, ou à un syndrome avec raccourcissement de l'intervalle PR, comme en présence du syndrome de Lown-Ganong-Levine. Comme dans le cas d'autres agents qui ralentissent la conduction dans le nœud AV sans prolonger la période réfractaire de la voie accessoire (p. ex. vérapamil, digoxine), il arrive parfois que les patients traités par le CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE et qui souffrent d'une fibrillation ou d'un flutter auriculaires associés à une voie accessoire connaissent une accélération de la fréquence cardiaque accompagnée d'une hypotension pouvant menacer le pronostic vital.
6. Tachycardie ventriculaire. L'administration d'autres antagonistes du calcium à des patients qui souffraient de tachycardie avec élargissement du complexe QRS (QRS \geq 0,12 seconde) a entraîné des perturbations hémodynamiques ainsi qu'une

fibrillation ventriculaire. Il est donc important, avant d'administrer du CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE, de poser un diagnostic précis et de distinguer la tachycardie avec élargissement du complexe QRS d'origine supraventriculaire de la tachycardie d'origine ventriculaire.

7. Contre-indiqué durant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer. Des malformations fœtales et des effets secondaires sur la grossesse ont été signalés chez l'animal. En outre, de nombreux cas de malformations de la colonne vertébrale ont été observés chez les souriceaux nés de mères ayant reçu des doses de diltiazem supérieures à 50 mg/kg par voie orale lors d'études portant sur l'administration de doses répétées.

Le taux de fentes palatines et de malformations des membres était nettement plus élevé chez les souriceaux nés de mères ayant reçu une dose orale unique de diltiazem de 50 ou 100 mg/kg le 12^e jour de la gestation. Les malformations de la colonne vertébrale étaient particulièrement courantes chez les souriceaux nés de mères ayant reçu le médicament le 9^e jour. Chez le rat, l'administration orale de 200 et de 400 mg/kg du 9^e au 14^e jour de la gestation a entraîné une importante hausse de la mortalité fœtale. De nombreuses malformations osseuses ont été observées chez les rejetons du groupe ayant reçu 400 mg/kg le jour 11 de la gestation dans les études sur l'administration d'une dose orale unique. Chez le lapin, les femelles ayant reçu 70 mg/kg du 6^e au 18^e jour de la gestation ont toutes avorté; celles qui ont reçu 35 mg/kg ont donné naissance à davantage de petits affligés d'une malformation squelettique (Voir Études sur la reproduction).

8. Le diltiazem et les bêtabloquants ne doivent pas être administrés par voie intraveineuse en même temps ou à quelques heures d'intervalle.

MISES EN GARDE

Conduction cardiaque

Le CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE (chlorhydrate de diltiazem) prolonge la conduction dans le nœud AV ainsi que la période réfractaire, ce qui peut parfois entraîner, mais rarement, un bloc AV du deuxième ou du troisième degrés en présence d'un rythme sinusal. L'utilisation concomitante de diltiazem et d'agents qui modifient la conduction cardiaque (comme les bêtabloquants, les digitaliques ou l'amiodarone) peut entraîner des effets additifs (voir PRÉCAUTIONS et Interactions médicamenteuses).

L'apparition d'un bloc AV grave en présence d'un rythme sinusal nécessite l'interruption du traitement par le diltiazem intraveineux et le recours à des mesures de soutien appropriées (voir SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE).

Insuffisance cardiaque

Bien que le diltiazem ait un effet inotrope négatif sur les préparations de tissu animal isolé, des études hémodynamiques effectuées auprès de personnes ayant une fonction ventriculaire normale et auprès de personnes présentant une atteinte du myocarde — comme une insuffisance

cardiaque grave, un IAM ou une myocardiopathie hypertrophique — n'ont montré aucune diminution de l'index cardiaque ni effet négatif sur la contractilité (dp/dt). L'administration de diltiazem par voie orale est contre-indiquée en présence d'une insuffisance ventriculaire gauche se manifestant par une congestion pulmonaire chez les patients qui souffrent d'un infarctus du myocarde. Comme on ne dispose que de peu de données concernant l'emploi du CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE chez les patients atteints d'insuffisance ventriculaire, il faut être prudent lorsqu'on utilise ce médicament chez ces patients.

Hypotension

La diminution de la tension artérielle associée au traitement par le CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE peut parfois provoquer une hypotension symptomatique (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Dans les études cliniques contrôlées, 3,2 % des patients ont dus être traités en raison de problèmes tensionnels (administration de liquides par voie i.v., position de Trendelenburg) par suite de l'administration de CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE.

L'emploi de diltiazem par voie intraveineuse pour régulariser la réponse ventriculaire des patients souffrant d'arythmie supraventriculaire doit se faire avec prudence en présence de perturbations hémodynamiques. En outre, il faut être prudent lorsqu'on administre ce produit aux personnes qui prennent d'autres médicaments qui diminuent la résistance périphérique, le volume vasculaire ainsi que la contractilité du myocarde ou la conduction.

Lésions hépatiques aiguës

Une hausse importante d'enzymes telles que la phosphatase alcaline, la LDH, la SGOT et la SGPT a été observée dans de rares cas à la suite de l'administration de diltiazem par voie orale, de même que des symptômes évocateurs d'une lésion hépatique aiguë. Bien qu'une relation de cause à effet entre ces manifestations et le diltiazem n'ait pas été établie dans tous les cas, on croit qu'une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse pourrait être en cause (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il est donc possible qu'une lésion hépatique aiguë survienne à la suite de l'administration de diltiazem par voie intraveineuse.

Extrasystoles ventriculaires

Des extrasystoles ventriculaires peuvent se manifester lors du rétablissement du rythme sinusal par le diltiazem intraveineux chez les personnes souffrant de TSVP. Passagères, ces extrasystoles sont généralement considérées comme bénignes et n'ont aucune portée clinique. Des complexes ventriculaires semblables ont été observés au cours de la cardioversion, tout comme dans le cadre d'autres traitements pharmacologiques ainsi que durant le rétablissement spontané du rythme sinusal chez des personnes souffrant de TSVP.

PRÉCAUTIONS

Troubles dermatologiques

Quelques rares cas de troubles dermatologiques pouvant prendre la forme d'un érythème polymorphe ou d'une dermatite exfoliative ont été signalés à la suite de l'administration de

diltiazem par voie orale (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il est donc possible que de telles réactions dermatologiques se produisent également avec l'administration intraveineuse. Si une réaction cutanée persiste, interrompre le traitement.

Insuffisance rénale ou hépatique

Le CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE (chlorhydrate de diltiazem) subit un métabolisme hépatique important. Il est excrété par les reins et dans la bile. Ce médicament doit être employé avec prudence chez les personnes qui souffrent d'insuffisance rénale ou hépatique. On recommande de surveiller les paramètres de laboratoire associés aux fonctions hépatique et rénale. La cirrhose du foie réduit la clairance apparente du diltiazem administré par voie orale, en prolonge la demi-vie et augmente sa biodisponibilité de 69 %.

L'administration par voie orale de doses élevées de diltiazem a été associée à la formation de lésions hépatiques au cours d'études sur la toxicité subaiguë et chronique menées chez le chien et le rat. Dans le cadre d'études particulières sur la toxicité hépatique subaiguë chez le rat, l'administration par voie orale de doses égales ou supérieures à 125 mg/kg a été associée à des modifications histologiques du foie, lesquelles ont rétrocedé après l'interruption du traitement. Chez le chien, l'administration de doses orales de 20 mg/kg a également été associée à des altérations hépatiques; toutefois, ces modifications se sont avérées réversibles avec la poursuite du traitement.

Allaitement

Le diltiazem se retrouve dans le lait maternel. Un compte rendu portant sur l'administration de diltiazem par voie orale suggère que la concentration du médicament dans le lait maternel peut s'approcher de la concentration sérique. Étant donné que l'innocuité du diltiazem n'a pas été établie chez le nouveau-né, ce médicament ne devrait pas être administré durant l'allaitement.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies.

Interactions médicamenteuses

Compte tenu de la possibilité d'effets additifs, il faut user de prudence si l'on administre du CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE en concomitance avec un médicament qui agit sur la contractilité ou sur la conduction dans le nœud SA ou le nœud AV (voir MISES EN GARDE).

Cytochrome P₄₅₀

Quel que soit le médicament utilisé, il faut être prudent lorsqu'on traite des patients avec plusieurs agents. Les antagonistes du calcium sont métabolisés par le cytochrome P₄₅₀. L'administration de diltiazem en concomitance avec d'autres agents qui empruntent essentiellement la même voie de biotransformation peut entraîner une modification de la biodisponibilité. Par conséquent, afin de s'assurer que les concentrations sanguines demeurent dans l'intervalle thérapeutique optimal, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie de ces agents au moment de commencer ou d'interrompre un traitement concomitant par le diltiazem, en particulier si le patient souffre d'insuffisance rénale ou hépatique, ou si l'agent en question possède un indice thérapeutique peu élevé.

Les agents connus qui inhibent le cytochrome P₄₅₀ sont entre autres les antifongiques azolés, la cimétidine, la cyclosporine, l'érythromycine, la quinidine et la warfarine.

Les agents connus qui induisent le cytochrome P₄₅₀ comprennent le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampine.

Les agents connus qui sont biotransformés par le cytochrome P₄₅₀ comprennent les benzodiazépines, le flécaïnide, l'imipramine, la propafénone, la terfénadine et la théophylline.

Amiodarone : De graves anomalies du système de conduction cardiaque ont été signalées avec l'utilisation concomitante de diltiazem et d'amiodarone, dont le bloc cardiaque (de degrés divers), l'arrêt sinusal et une diminution du débit cardiaque menaçant le pronostic vital. De plus, ces médicaments peuvent également avoir des effets additifs sur la conduction et la contractilité cardiaques.

Anesthésiques : La dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme du cœur ainsi que la vasodilatation associées aux anesthésiques pourraient être renforcées par les antagonistes du calcium. Il faut donc doser avec soin la quantité d'anesthésique et de bêtabloquants si l'on administre ces deux médicaments en concomitance.

Antagonistes du calcium : Selon quelques données cliniques limitées, l'administration concomitante de diltiazem peut être utile dans certaines situations graves où le patient ne répond pas adéquatement au vérapamil ou à la nifédipine.

Benzodiazépines : Le diltiazem produit une hausse considérable de la C_{max} et de la t_{1/2} plasmatiques du triazolam et du midazolam.

Bêtabloquants : Du diltiazem a été administré par voie intraveineuse à des patients qui recevaient des bêtabloquants par voie orale sur une base chronique. L'association de ces deux médicaments a généralement été bien tolérée, sans que ne surviennent d'effets indésirables graves.

Toutefois, bradycardie, bloc AV et(ou) dépression de la contractilité sont des possibilités qu'il faut considérer si l'on administre du diltiazem par voie intraveineuse à des patients qui reçoivent des bêtabloquants par voie orale dans le cadre d'un traitement de longue durée (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'administration de diltiazem et de propranolol par voie orale à cinq volontaires sains a produit une augmentation des taux de propranolol chez tous les sujets; en outre, la biodisponibilité du propranolol a augmenté d'environ 50 %. Il semble que le diltiazem déplace le propranolol de ses sites de liaison *in vitro*.

Carbamazépine : L'administration concomitante de diltiazem oral et de carbamazépine entraîne une augmentation de 40 % à 72 % des taux plasmatiques de carbamazépine, ce qui a produit des

effets toxiques dans certains cas. Il faut donc surveiller le risque d'interactions médicamenteuses chez les patients qui reçoivent ces deux médicaments en concomitance.

Cimétidine : Une augmentation significative de la C_{max} (58 %) et de l'ASC (53 %) plasmatiques du diltiazem a été observée chez six volontaires en bonne santé après administration de 1200 mg/j de cimétidine pendant une semaine et d'une dose orale unique de 60 mg de diltiazem. L'augmentation produite par la ranitidine était plus faible et non significative. On doit donc surveiller de près les possibles variations de l'effet pharmacologique du diltiazem chez les patients qui commencent ou qui interrompent un traitement concomitant par la cimétidine. Il peut être justifié d'ajuster la dose de diltiazem.

Cyclosporine : Une interaction pharmacocinétique a été observée entre le diltiazem et la cyclosporine au cours d'études menées chez des patients ayant subi une transplantation rénale ou cardiaque. En effet, il a fallu réduire la dose de cyclosporine de 15 % à 48 % pour que les concentrations minimales se maintinssent aux valeurs précédant l'ajout de diltiazem au schéma thérapeutique de ces patients. On doit donc surveiller les concentrations de cyclosporine en cas d'administration concomitante de diltiazem, en particulier au moment de commencer ou d'interrompre l'administration du diltiazem, ou encore d'en modifier la posologie. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques du diltiazem n'a pas été évalué.

Digitaliques : Du diltiazem a été administré par voie intraveineuse à des patients qui recevaient des digitaliques soit par voie intraveineuse, soit par voie orale. L'association de ces médicaments a été bien tolérée, sans que ne surviennent d'effets indésirables graves. Toutefois, comme ces médicaments agissent tous deux sur la conduction nodale AV, il faut surveiller la possibilité d'un bloc AV et d'un ralentissement excessif de la fréquence cardiaque.

Lovastatine : Dans une étude menée chez 10 sujets, l'administration concomitante de diltiazem (diltiazem SR, 120 mg *bid*) et de lovastatine a entraîné une augmentation de l'ASC et de la C_{max} moyennes de la lovastatine de 3 à 4 ordres de grandeur par rapport à l'administration de lovastatine seule; aucune modification de l'ASC ou de la C_{max} de la pravastatine n'a cependant été observée avec l'administration concomitante de diltiazem. La lovastatine et la pravastatine n'entraînent aucune variation importante des concentrations plasmatiques de diltiazem.

Rifampine : L'administration concomitante de diltiazem et de rifampine se traduit par une diminution marquée des concentrations plasmatiques et de l'effet thérapeutique du diltiazem.

Nitrates à courte et à longue durée d'action : Le diltiazem peut être administré sans danger avec les nitrates, mais peu d'études contrôlées se sont penchées sur l'efficacité antiangineuse de cette combinaison.

EFFETS INDÉSIRABLES

Un certain nombre d'effets indésirables signalés proviennent d'études contrôlées menées auprès de 411 patients souffrant de tachycardie supraventriculaire paroxystique, de fibrillation auriculaire ou de flutter auriculaire. Des effets indésirables ont été signalés chez 17,3 % des

patients ayant reçu du diltiazem injectable. Ces effets secondaires ont nécessité l'arrêt du traitement chez 1,5 % des patients.

Des observations semblables ont été faites à l'échelle mondiale auprès de 1300 patients. Les effets indésirables les plus courants (fréquence d'au moins 1 %) qui ont été observés sont : l'hypotension (7,5 %), l'hypotension symptomatique (3,2 %), des réactions au point d'injection (p. ex., démangeaisons, sensation de brûlure ; 3,9 %), la vasodilatation (bouffées vasomotrices ; 1,7 %) et l'arythmie (rythme jonctionnel ou dissociation isorythmique ; 1,0 %).

De plus, les effets suivants ont été signalés dans moins de 1 % des cas au cours des essais cliniques ou de la période de pharmacovigilance :

Appareil cardiovasculaire : Flutter auriculaire, bloc AV du premier degré, bloc AV du deuxième degré, bradycardie, douleur thoracique, insuffisance cardiaque, arrêt sinusal, dysfonctionnement du nœud sinusal, syncope, arythmie, fibrillation et tachycardie ventriculaires.

Peau : Prurit, sudation.

Appareil digestif : Constipation, élévation de la SGOT, de la SGPT ou de la phosphatase alcaline (voir MISES EN GARDE), nausées, vomissements.

Système nerveux : Étourdissements, paresthésie.

Autres effets : Amblyopie, faiblesse, xérostomie, dyspepsie, œdème généralisé, céphalées, hyperuricémie.

D'autres effets indésirables ont été signalés avec l'administration de diltiazem par voie orale, qui n'ont cependant pas été observés avec l'administration intraveineuse au cours des études cliniques.

Appareil cardiovasculaire : Bloc AV du troisième degré, bloc de branche, anomalies de l'ÉCG, palpitations, syncope, tachycardie, extrasystoles ventriculaires.

Dermatologie : Alopécie, pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème polymorphe (syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse), dermatite exfoliative (voir PRÉCAUTIONS), éruptions généralisées, caractérisées, pour certaines, d'angéite leucocytoclastique, pétéchies, photosensibilité, purpura, éruptions cutanées, urticaire.

Appareil digestif : Anorexie, diarrhée, dysgueusie, dyspepsie, légère élévation de la SGPT et de la LDH (voir MISES EN GARDE), soif, gain pondéral.

Système nerveux : Rêves étranges, amnésie, dépression, symptômes extrapyramidaux, anomalies de la démarche, hallucinations, insomnie, nervosité, changement de personnalité, somnolence, tremblements.

Autres effets : Élévations de la CPK, décollement de la rétine, épistaxis, irritation oculaire, hyperplasie gingivale, anémie hémolytique, hyperglycémie, impuissance, augmentation du temps de saignement, leucopénie, crampes musculaires, congestion nasale, nycturie, douleur ostéo-articulaire, polyurie, rétinopathie, troubles sexuels, thrombocytopénie, acouphène.

Des accidents tels qu'infarctus du myocarde ont été observés, mais il n'a pas été possible de savoir s'ils procédaient de l'évolution naturelle de la maladie ou non.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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

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

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, prière de communiquer avec le Centre antipoison de sa région immédiatement.

L'expérience concernant le surdosage est limitée. En cas de surdosage ou de réponse exagérée, administrer un traitement de soutien approprié. Les mesures suivantes peuvent être envisagées :

Bradycardie : Administrer de l'atropine (0,60 à 1,0 mg). Si le bloc vagal échoue, administrer de l'isoprotérénol avec prudence.

Bloc AV grave : Traiter comme ci-dessus pour la bradycardie. Un bloc fixe de degré élevé doit être traité par stimulation cardiaque.

Insuffisance cardiaque : Administrer un agent inotrope (isoprotérénol, dopamine ou

dobutamine) et des diurétiques.

Hypotension : Administrer un vasopresseur (p. ex. dopamine ou norépinéphrine).

L'administration de calcium par voie intraveineuse pour abolir les effets pharmacologiques d'un surdosage de diltiazem ne s'est pas toujours révélée efficace. Quelques comptes rendus font cependant état de cas où, initialement rebelles à l'atropine, l'hypotension et la bradycardie associées à un surdosage d'antagonistes du calcium ont mieux répondu à cet agent après que le patient eut reçu du calcium par voie intraveineuse. Dans certains cas, les patients ont reçu du chlorure (1 g) ou du gluconate (3 g) de calcium administré par voie intraveineuse sur une période de 5 minutes toutes les 10 à 20 minutes au besoin. Le gluconate de calcium a également été utilisé, à raison de 2 g par heure en perfusion continue pendant 10 heures. Il peut être nécessaire d'administrer une perfusion de calcium de 24 heures ou plus. Surveiller les signes d'hypercalcémie chez les patients qui reçoivent ce traitement.

Le médecin traitant doit se fier à son jugement ainsi qu'à son expérience et utiliser un traitement et une posologie qui tiennent compte de la gravité de la situation clinique.

La DL₅₀ intraveineuse est de 58 à 61 mg/kg chez la souris et de 38 à 39 mg/kg chez le rat. La dose toxique pour l'homme est inconnue.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Injection intraveineuse directe unique (bolus)

La dose initiale de CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE (chlorhydrate de diltiazem) doit être administrée en bolus de 0,25 mg/kg sur une période de 2 minutes. Si la réponse est inadéquate, un deuxième bolus, de 0,35 mg/kg, peut être administré après 15 minutes. Ce deuxième bolus doit être administré lui aussi sur une période de 2 minutes. Les bolus intraveineux subséquents doivent être individualisés. Certains patients peuvent répondre à une dose initiale de 0,15 mg/kg, mais en ce cas, la durée de l'effet peut être plus courte.

Perfusion intraveineuse continue

Le CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE peut être administré sous forme de perfusion intraveineuse s'il faut obtenir une réduction continue de la fréquence cardiaque (jusqu'à 24 heures) chez les patients souffrant de fibrillation ou de flutter auriculaires. On commencera la perfusion tout juste après l'administration d'un bolus intraveineux de 0,25 ou 0,35 mg/kg, dès que la fréquence cardiaque aura diminué. La vitesse de perfusion initiale recommandée est de 10 mg/h. S'il faut réduire davantage la fréquence cardiaque, la vitesse de perfusion peut être augmentée de 5 à 15 mg/h au besoin. La réponse de certains patients peut être stable avec 5 mg/h. La perfusion peut être administrée pendant une période allant jusqu'à 24 heures.

Au cours de la perfusion intraveineuse continue, la pharmacocinétique du diltiazem dépend de la dose et n'est pas linéaire. On n'a pas étudié les effets d'une perfusion de plus de 15 mg/h ou s'étendant au-delà de 24 heures. Par conséquent, on recommande que la perfusion ne dépasse pas

15 mg/h et qu'elle ne dure pas plus de 24 heures.

Dilution : Préparer la perfusion intraveineuse continue en diluant de façon aseptique la quantité appropriée de CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE (voir le tableau ci-dessous) dans le volume requis de soluté physiologique, de D₅W ou d'un mélange de D₅W/NaCl 0,45 % et en agitant vigoureusement. Utiliser dans les 24 heures. Garder au réfrigérateur (2 °C – 8 °C) jusqu'au moment de l'emploi.

Volume de solvant	Quantité de CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE	Concentration finale	Administration	
			Dose	Vitesse de la perfusion
100 mL	125 mg (25 mL)	1,0 mg/mL	5 mg/h*	5 mL/h
			10 mg/h	10 mL/h
			15 mg/h	15 mL/h
250 mL	250 mg (50 mL)	0,83 mg/mL	5 mg/h*	6 mL/h
			10 mg/h	12 mL/h
			15 mg/h	18 mL/h
500 mL	250 mg (50 mL)	0,45 mg/mL	5 mg/h*	11 mL/h
			10 mg/h	22 mL/h
			15 mg/h	33 mL/h

* La vitesse de perfusion initiale recommandée est de 10 mg/h de CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE.

Chez certains patients, une vitesse de perfusion de 5 mg/h peut suffire.

On a vérifié la compatibilité du CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE avec trois solutés intraveineux courants à la concentration maximale de 1 mg de chlorhydrate de diltiazem par millilitre. Le CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE s'est avéré physiquement compatible et chimiquement stable pendant au moins 24 heures avec les solutions parentérales suivantes dans des contenants de verre ou des sacs en chlorure de polyvinyle (PVC) à une température contrôlée entre 15 °C et 30 °C ou au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) :

Dextrose (5 %) injectable, USP

Chlorure de sodium (0,9 %) injectable, USP

Dextrose (5 %) et chlorure de sodium (0,45 %) injectable, USP

Vu la possibilité d'incompatibilité physique, le CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE ne doit être mélangé à aucun autre médicament dans le même contenant.

On recommande donc de ne pas administrer le CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE et un autre médicament dans la même tubulure d'un nécessaire à perfusion.

La coadministration du CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE et des médicaments suivants dans la même tubulure intraveineuse a donné lieu à une incompatibilité physique (précipité ou opacification) : acétazolamide, acyclovir, aminophylline, ampicilline, ampicilline sodique/sulbactam sodique, céfamandole, céfopérazone, diazépam, furosémide, succinate sodique d'hydrocortisone, insuline (ordinaire; 100 unités/mL), succinate sodique de méthylprednisolone, mezlocilline, nafcilline, phénytoïne, rifampine et bicarbonate de sodium.

Avant d'administrer un produit pour usage parentéral, s'assurer si possible que la solution ne contienne pas de particules en suspension et qu'elle n'ait pas changé de couleur.

Poursuite du traitement antiarythmique à l'aide d'un autre agent : L'expérience sur l'emploi d'un autre agent antiarythmique après l'administration de CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE est limitée. Dans les études cliniques contrôlées visant à maintenir la réduction de la fréquence cardiaque chez les personnes souffrant de fibrillation ou de flutter auriculaires ou à prévenir la tachycardie supraventriculaire paroxystique, on a généralement administré l'autre agent antiarythmique dans les trois heures suivant le bolus. La posologie doit être individualisée et le praticien doit se reporter à la monographie de l'antiarythmique utilisé pour connaître les renseignements relatifs à la posologie et au mode d'administration.

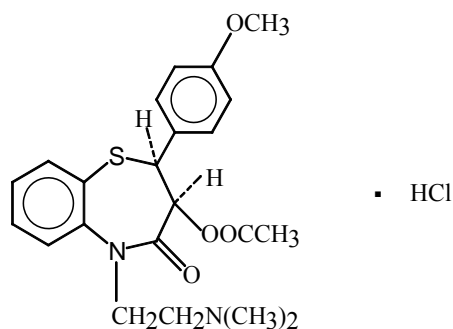
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de diltiazem

Dénomination systématique : Chlorhydrate de (+)-cis-3-(Acétoxy)-5-[2-(diméthylamino)-éthyl]-2,3-dihydro-2-(4-méthoxyphényl)-1,5-benzothiazépin-4 (5H)one

Structure chimique :



Formule brute : $C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$

Masse moléculaire : 450,98

Description

Le chlorhydrate de diltiazem est une poudre cristalline au goût amer de couleur blanche à blanc cassé. Il est entièrement soluble dans l'eau, le méthanol et le chloroforme, moins dans l'alcool absolu et à peine dans le benzène. Le *pH* des solutions aqueuses se situe entre 4,3 et 5,3 et le point de fusion du produit se situe entre 210 °C et 215 °C.

Composition

Chaque millilitre de CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE contient 5 mg de chlorhydrate de diltiazem, 0,75 mg d'acide citrique USP, 0,65 mg de citrate de sodium dihydraté USP, 50 mg de sorbitol NF et une quantité d'eau pour injection USP telle que le volume final soit de 1 mL. De l'hydroxyde de sodium et(ou) de l'acide chlorhydrique ont pu être utilisés pour ajuster le *pH*.

Stabilité et recommandations concernant l'entreposage

Le CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE doit être gardé de préférence au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. On peut toutefois garder ce produit à la température ambiante pendant une période ne dépassant pas un mois, après quoi le médicament doit être détruit.

Dilution pour la perfusion intraveineuse continue

Pour connaître les directives concernant la préparation des solutions pour perfusion continue ainsi que le volume de solvant à utiliser, la compatibilité du produit avec les solutions intraveineuses et la stabilité des solutions diluées, consultez la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

Avant d'administrer un mélange de solutions, s'assurer si possible que celui-ci soit limpide, qu'il ne contienne ni particules en suspension ni précipité, que le liquide n'ait pas changé de couleur et que le contenant ne fuie pas.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Le CHLORHYDRATE DE DILTIAZEM INJECTABLE (chlorhydrate de diltiazem) est offert en solution de 5 mg/mL sans agent de conservation dans des fioles de 5 mL ou de 10 mL. Boîtes de 10 fioles. **Jeter toute portion inutilisée.**

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

On a montré, dans les études animales, que le diltiazem ralentit la conduction dans le nœud AV et qu'il augmente la période réfractaire dans ce même nœud d'une manière qui dépend à la fois de la dose et de la concentration plasmatique. L'utilité du diltiazem dans le traitement des tachyarythmies supraventriculaires procède de ces effets électrophysiologiques sur le nœud AV. La capacité du diltiazem à prolonger le temps de conduction a été démontrée *in vivo* ainsi que sur des préparations irriguées de nœud AV isolé. Dans une étude menée avec des chiens normotendus ayant reçu du diltiazem par voie intraveineuse à raison 0,01, 0,02, 0,04 ou 0,08 mg/kg/min pendant 30 minutes, ces effets sur le nœud AV se sont manifestés à des doses légèrement inférieures à celles auxquelles se sont produites hypotension ou bradycardie (effets sur le nœud sino-auriculaire). Tandis que les paramètres hémodynamiques n'ont été significativement affectés qu'aux doses de 0,04 et 0,08 mg/kg/min, une prolongation significative de la période réfractaire dans le nœud AV était déjà apparente à la dose de 0,02 mg/kg/min.

Chez le chien anesthésié, l'administration de diltiazem (400 µg/kg + 4,0 µg/kg/min i.v.) a entraîné un ralentissement de la conduction AV de 37 %. Cette dose de diltiazem a produit des taux plasmatiques moyens de 175 ng/mL. Des résultats semblables ont été obtenus dans une autre étude. L'administration d'une perfusion de diltiazem d'une durée de 30 minutes (1,2 mg/kg i.v.) a entraîné une augmentation de 50 % de l'intervalle AH (ou ralentissement de la conduction AV) et une augmentation de la période réfractaire efficace dans le nœud AV.

Plusieurs études animales ont exploré les effets antiarythmiques du diltiazem sur les arythmies causées par l'ischémie cardiaque. L'administration par voie intraveineuse d'une dose de diltiazem de 0,02 mg/kg/min pendant 30 minutes a entraîné une diminution des arythmies et de la

fibrillation ventriculaire chez les chiens du modèle de l'occlusion coronarienne, grâce aux effets bénéfiques du médicament sur les troubles de conduction induits par l'ischémie. L'effet antiarythmique maximum d'un bolus i.v. de 0,1 mg/kg s'est manifesté environ trois minutes après l'administration et a persisté pendant cinq minutes.

Les effets bénéfiques du diltiazem ont également été montrés chez le chat et le porc. L'injection de 0,1 mg/kg plus 0,2 mg/kg/h de diltiazem à des chats chez lesquels on a provoqué des arythmies par ischémie myocardique aiguë et hyperactivité sympathique a aboli la tachycardie et la fibrillation ventriculaires survenues chez 64 % des animaux traités et chez 36 % des animaux témoins.

Chez le porc, les troubles de conduction provoqués par l'occlusion de l'artère coronaire ont été réduits de manière proportionnelle à la dose par une dose prophylactique de diltiazem (0,01, 0,1, 0,3 ou 1,0 mg/kg) administrée cinq minutes avant l'occlusion.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Voie d'administration	Espèce	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)	DL ₅₀ (IC ₉₅ %)
p.o.	souris	M & F	415 à 740	343 à 852
	rat	M & F	560 à 810	460 à 1004
s.c.	souris	M & F	260 à 280	220 à 307
	rat	M & F	520 à 550	452 à 672
i.p.	souris	M & F	187	165 à 211
	rat	M & F	211	155 à 287
i.v.	souris	M & F	58 à 61	52 à 69
	rat	M & F	38 à 39	34 à 44

On a également administré du diltiazem par voie intraveineuse à des chiens, à des doses allant de 8 à 32 mg/kg. Les chiens ayant reçu la dose de 8 mg/kg n'ont affiché qu'une diminution de leur activité, alors que ceux qui ont reçu 32 mg/kg sont décédés. Les chiens ayant reçu 12 mg/kg ou plus ont affiché une diminution de leur activité ainsi qu'une inhibition du réflexe de redressement, des convulsions, de la détresse respiratoire et de l'opisthotonos. La gravité et la durée de ces manifestations étaient dépendantes de la dose.

Les symptômes d'intoxication étaient semblables chez la plupart des espèces : diminution de l'activité, prostration, miction, convulsions tonico-cloniques, ataxie, perte du tonus musculaire, abolition du réflexe de redressement et détresse respiratoire aux posologies élevées. Ces symptômes, dont la durée et la gravité dépendaient de la dose, se sont manifestés immédiatement après l'administration du médicament et ont disparu en moins de 24 heures.

Toxicité subaiguë

Du diltiazem injectable a été administré par voie intraveineuse à des rats aux doses de 3, 6 et 18 mg/kg/j pendant 28 jours consécutifs. Une femelle ayant reçu 18 mg/kg/j est décédée le 27^e jour. Aucune anomalie associée au traitement n'a été observée au cours des examens macroscopique et histopathologique. On a observé des modifications électrocardiographiques transitoires et des épisodes de convulsions chez les rats ayant reçu la dose de 18 mg/kg/j. Des cas de bradycardie passagère et de détresse respiratoire ont été observés chez certains des animaux ayant reçu les doses de 6 et de 18 mg/kg/j. Aucune anomalie n'a été observée chez les animaux ayant reçu 3 mg/kg/j.

Les principaux symptômes cliniques provoqués par l'administration par voie intraveineuse de diltiazem injectable deux fois par jour à des chiens aux doses de 0,5, 1,5 et 4,5 mg/kg/j pendant 28 jours consécutifs allaient d'une diminution de l'activité à la dose de 1,5 mg/kg *bid* à l'ataxie et au collapsus à la dose de 4,5 mg/kg *bid*. Aucune anomalie n'a été observée au cours des examens macroscopique et histopathologique. L'examen des tracés électrocardiographiques révèle une perturbation du nœud AV dont le degré et la durée dépendent de la dose, et qui va de la prolongation de l'intervalle PR au rythme jonctionnel en passant par le bloc AV du troisième degré. Les symptômes les plus graves n'ont été observés que chez les animaux du groupe ayant reçu la dose de 4,5 mg *bid*.

Toxicité chronique et pouvoir carcinogène

Du diltiazem a été administré par voie orale à des souris aux doses de 5, 15 ou 30 mg/kg/j pendant une période de 21 mois chez les femelles. À cause d'un taux de survie moins élevé, le traitement a pris fin après 20 mois chez les mâles. Les examens macroscopique et histopathologique n'ont révélé aucune augmentation du nombre de lésions néoplasiques ou toxiques reliées au traitement.

Des rats ont reçu du diltiazem par voie orale à raison de 6,25, 25 ou 100 mg/kg/j pendant 24 mois. Un autre groupe a reçu 200 mg/kg/j pendant 12 mois. À cause d'un faible taux de survie, le traitement a pris fin après 23 mois chez les femelles recevant la dose de 100 mg/kg/j. Aux doses de 100 et de 200 mg/kg/j, les femelles ont affiché un gain pondéral; à ces mêmes doses, la consommation de nourriture a augmenté chez les deux sexes. Les animaux des deux sexes ayant reçu la dose de 200 mg/kg/j ont présenté une augmentation de la masse du foie. L'examen microscopique a révélé des signes de vacuolisation du cytoplasme hépatique reliée à la dose chez les rats qui ont reçu des doses de 100 ou de 200 mg/kg/j et qui ont été sacrifiés après 12 mois. Après 24 mois, les résultats des examens étaient semblables chez les animaux du groupe traité et chez ceux du groupe témoin.

Aucune augmentation de la fréquence de lésions néoplasiques ou toxiques n'a été observée chez les rats traités par le diltiazem.

Des chiens ont reçu du diltiazem par voie orale pendant 12 mois aux doses de 5, 10 et 20 mg/kg/j. Après 6 mois, on a commencé à constater une suppression du gain pondéral dépendante de la dose.

Pouvoir mutagène

Aucun pouvoir mutagène n'a été observé lors de tests effectués *in vitro* ou *in vivo* sur des cellules de mammifères ou *in vitro* sur des cellules bactériennes.

Études sur la reproduction

Résultats chez la souris

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Jours de la grossesse au moment de l'administration	Observations chez les rejets
Orale	10, 25, 50, 100, 200, 400	Du 7 ^e au 12 ^e	Nombreux cas de malformations de la colonne vertébrale aux doses supérieures à 50 mg/kg.
	Dose unique de 12,5, 25, 50, 100 ou de 200	Entre le 7 ^e et le 14 ^e	Fréquence accrue de fentes palatines et de malformations des membres ou du tronc aux doses de 50 ou de 100 mg/kg administrées le 12 ^e jour. Les malformations de la colonne vertébrale ont été observées surtout par suite de l'administration de doses de 50 ou de 100 mg/kg le 9 ^e jour.
Intrapéritonéale	0,2, 3,1, 6,3, 12,5, 25	Du 7 ^e au 12 ^e	Accroissement important de la mortalité fœtale à partir de 12,5 mg/kg. Aucun effet tératogène démontré.
	Dose unique de 3,1, 6,3, 12,5, 25 ou 50	Entre le 5 ^e et le 16 ^e	Brachydactylie et hématome dans les membres ont été observés par suite de l'administration de 50 mg/kg le 13 ^e jour. Des malformations de la colonne depuis les vertèbres thoraciques jusqu'aux vertèbres coccygiennes et des malformations des côtes ont été observées à la suite de l'administration de 25 mg/kg ou plus le 9 ^e jour.

Résultats chez le rat

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Jours de la grossesse au moment de l'administration	Observations chez les rejetons
Orale	10, 50, 100, 200, 400	Du 9 ^e au 14 ^e	Absence d'effet tératogène. Taux élevé de mortalité fœtale aux doses de 200 et de 400 mg/kg.
	10, 30, 100	Du 6 ^e au 15 ^e	Absence d'effet tératogène.
	Dose unique de 300, 400 ou 600	Entre le 9 ^e et le 14 ^e	Augmentation importante du taux de malformations des vertèbres et des sternèbres à la dose de 400 mg/kg administrée le 11 ^e jour. Œdème généralisé, queue courte ou absente à la dose de 600 mg/kg administrée le 12 ^e jour.
Intrapéritonéale	0,2, 2,0, 20, 40, 80	Du 9 ^e au 14 ^e	Brachydactylie et hématome dans les pattes avant et la queue, et taux élevé de mortalité fœtale à la dose de 80 mg/kg.
	80	Du 9 ^e au 11 ^e	Anomalies de la colonne vertébrale.
	80	Du 12 ^e au 14 ^e	Brachydactylie, hématome dans les pattes avant, déformation de la queue et taux élevé de mortalité fœtale.
	Dose unique de 80	Entre le 9 ^e et le 14 ^e	Augmentation du taux de mortalité le 11 ^e jour, atteignant 100 % le 12 ^e jour et diminuant par la suite. Des malformations des membres et de la queue ont été provoquées par l'administration d'une dose de 80 mg/kg les 13 ^e et 14 ^e jours. L'administration de 80 mg/kg le 11 ^e jour a entraîné des déformations de la colonne vertébrale.
	Dose unique de 40	Entre le 11 ^e et le 14 ^e	Absence d'effet tératogène.

Résultats chez le lapin

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Jours de la grossesse au moment de l'administration	Observations chez les rejetons
Orale	17,5, 35, 70	Du 6 ^e au 18 ^e	Augmentation importante du taux de malformations du squelette à 35 mg/kg. Toutes les femelles enceintes ont avorté entre le 21 ^e et le 25 ^e jour de la gestation par suite de l'administration de 70 mg/kg.
Intrapéritonéale	6,3, 12,5, 25	Du 7 ^e au 16 ^e	Augmentation importante du taux de mortalité fœtale à 12,5 mg/kg atteignant 100 % à 25 mg/kg. L'administration de 12,5 mg/kg a entraîné des anomalies du squelette et des malformations externes. Leur fréquence n'était toutefois pas statistiquement significative, vu le faible taux de fœtus ayant survécu.

Aucun signe d'altération de la fécondité n'a été observé dans une étude menée chez des rats et des rates auxquels on a administré des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/j.

Des rats ont reçu des doses de diltiazem de 10, 30 ou 100 mg/kg/j du 14^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour du post-partum dans le cadre d'études périnatales et post-natales. Le diltiazem a été associé à une réduction de la masse des rejetons peu après la naissance et à une diminution du taux de survie. À 100 mg/kg/j, les femelles ont eu du mal à accoucher. Les malformations de la rétine et de la langue ont été plus fréquentes chez les rejetons de mères ayant reçu 30 ou 100 mg/kg/j.

RÉFÉRENCES

- Bloedow D.C., Piepho R.W., Nies A.S., Gal J. Serum binding of diltiazem in humans. *J Clin Pharmacol* 1982; 22:201-205.
- Bourassa M.G., Cote P., Theroux P., et al. Hemodynamics and coronary flow following diltiazem administration in anaesthetized dogs and in humans. *Chest* 1980; 78(suppl):224-230.
- Dias V.C., Heywood J.T. I.V. diltiazem for paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT): a placebo-controlled study. *Circulation* 1991; 84:II-127 (Abstract).
- Dias V.C., Weir S.J., Ellenbogen K.A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous diltiazem in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Circulation* 1982; 86:1421-28.
- Dougherty A., Jackman W.M., Naccarelli G.V., et al. Acute conversion of paroxysmal supraventricular tachycardia with intravenous diltiazem. *Am J Cardiol* 1992; 70:587-92.
- Ellenbogen K., Dias V., Plumb V., et al. A placebo-controlled trial of continuous intravenous diltiazem infusion for 24-hour heart rate control during atrial fibrillation and atrial flutter: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:891-7.
- Hermann P., Rodger S.D., Remones G., Thenot J.P., London D.R., Morselli P.L. Pharmacokinetics of diltiazem after intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 24:349-352.
- Huycke E., Sung R., Dias V., et al. Intravenous diltiazem for termination of reentrant supraventricular tachycardia: a placebo-controlled, randomized, double-blind multicentre study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:538-44.
- Kwong T.C., Sparks J.D., Peters P.T., Sparks C.B. Serum protein and lipoprotein binding of the calcium channel blocker diltiazem. *Clin Chem* 1984; 30:1031-1032.
- Materne P., Legrand V., Vandormael M., et al. Hemodynamic effects of intravenous diltiazem with impaired left ventricular function. *Am J Cardiol* 1984; 54:733-737.
- Mitchell L.B., Jutsy K.R., Lewis S.J., et al. Intracardiac electrophysiology study of intravenous diltiazem and combined diltiazem digoxin in patients. *Am Heart J* 1982; 103:57-66.
- Montamat S.C., Abernethy D.R. N-monodesmethyl diltiazem is the predominant metabolite of diltiazem in the plasma of young and elderly hypertensives. *Br J Clin Pharm* 1987; 24:185-189.
- Rocha P., Baron B., Delestrain A., et al. Hemodynamic effects of intravenous diltiazem in patients treated chronically with propranolol. *Am Heart J* 1986; 111:62-68.
- Salerno D., Dias V., Claggier R., et al. Efficacy and safety of intravenous diltiazem for treatment

of atrial fibrillation and atrial flutter. Am J Cardiol 1989; 63:1046-51.

Schwartz J.B., Abernethy D.R. Responses to intravenous and oral diltiazem in elderly and younger patients with systemic hypertension. Am J Cardiol 1987; 59:1111-1117.

Talajic M., Lemery R., Roy D., et al. Rate-dependent effects of diltiazem on human atrioventricular nodal properties. Circulation 1992; 86:870-77.

Monographie du chlorhydrate de diltiazem injectable de Sandoz Canada Inc., N° de contrôle : 100325, Date de rédaction : 10 août 2005.