

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^{TEVA}-DILTIAZEM

(chlorhydrate de diltiazem)

Comprimés de

30 mg et de 60 mg

Antiangineux

Norme Teva

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

Date de révision :
Le 26 novembre 2010

Numéro de contrôle de la présentation : 143108

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}TEVA-DILTIAZEM

(chlorhydrate de diltiazem)

Comprimés de
30 mg et de 60 mg

Antiangineux

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les comprimés TEVA-DILTIAZEM inhibent le flux transmembranaire des ions calcium (on appelle également les médicaments appartenant à cette classe thérapeutique des inhibiteurs calciques ou des antagonistes des ions calcium).

Mode d'action

Il semble que l'effet thérapeutique des médicaments de cette classe thérapeutique soit lié à leur action spécifique au niveau cellulaire, qui consiste à inhiber de façon sélective le flux transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. En effet, la contraction de ces tissus dépend de l'entrée du calcium extracellulaire dans les cellules par des canaux ioniques spécifiques. Le diltiazem bloque le flux transmembranaire du calcium à travers les canaux lents, sans toutefois altérer de façon significative le flux transmembranaire du sodium à travers les canaux rapides, ce qui entraîne une diminution du nombre d'ions calcium libres à l'intérieur des cellules constituant les tissus mentionnés ci-dessus. Le diltiazem ne modifie pas la concentration sérique totale de calcium.

Angine : Bien que le mode d'action précis par lequel le diltiazem soulage l'angine n'ait pas été complètement élucidé, il semble qu'il soit en grande partie attribuable à l'effet vasodilatateur du diltiazem.

Lorsqu'il est utilisé à des concentrations plasmatiques n'entraînant qu'un léger effet inotrope négatif pour traiter l'angine provoquée par un spasme coronaire, le diltiazem augmente l'apport d'oxygène au myocarde en dilatant les artères coronaires de gros et de petit calibre et en inhibant le spasme coronaire. L'augmentation du débit coronaire qui en résulte s'accompagne d'une diminution dose-dépendante de la tension artérielle générale et de la résistance périphérique.

Le diltiazem, administré pour traiter l'angor d'effort, semble agir en diminuant les besoins en oxygène du myocarde. Cet effet est probablement attribuable à une baisse de la tension artérielle, résultat d'une diminution de la résistance périphérique et de la fréquence cardiaque.

Hypertension : L'effet antihypertensif du diltiazem proviendrait en grande partie de son action vasodilatatrice sur les vaisseaux sanguins périphériques, ce qui entraînerait une baisse de la

résistance vasculaire périphérique.

Effets hémodynamiques et électrophysiologiques

Les effets antihypertensifs du diltiazem se manifestent tant en position couchée que debout. En règle générale, la fréquence cardiaque au repos est légèrement réduite. Pendant un exercice dynamique, la hausse de la pression diastolique est inhibée, mais la pression systolique maximale n'est habituellement pas modifiée. La fréquence cardiaque à l'effort maximal est réduite.

Les études menées jusqu'à ce jour, principalement chez des patients dont la fonction ventriculaire était normale, montrent que le débit cardiaque, la fraction d'éjection et la pression télodiastolique ventriculaire gauche ne sont pas modifiés.

Le traitement d'entretien par le diltiazem ne modifie pas les concentrations de catécholamines plasmatiques ou encore il les augmente. Toutefois, aucune augmentation de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone n'a été observée. Le diltiazem inhibe l'action de l'angiotensine II sur les reins et les vaisseaux périphériques.

Chez l'homme, l'administration intraveineuse de 20 mg de diltiazem prolonge d'environ 20 % le temps de conduction AH, ainsi que les périodes réfractaires fonctionnelle et efficace du nœud AV. L'administration de diltiazem par voie orale en traitement d'entretien à des doses pouvant atteindre 540 mg/jour a provoqué un léger allongement de l'espace PR. Des blocs AV du 2^e et du 3^e degrés ont été observés (voir **MISES EN GARDE**). Chez les patients atteints de la maladie du sinus, le diltiazem prolonge le cycle sinusal de façon significative (dans une proportion pouvant atteindre 50 % dans certains cas).

Pharmacocinétique

Le diltiazem est bien absorbé dans le tractus gastro-intestinal ; il subit ensuite un métabolisme de premier passage très important, aussi la biodisponibilité absolue (c.-à-d. par rapport à la voie intraveineuse) est-elle d'environ 40 %. Les concentrations sanguines thérapeutiques seraient de l'ordre de 50 à 200 ng/mL, et la demi-vie d'élimination plasmatique (phase bêta), après l'administration d'une ou de plusieurs doses de diltiazem, est d'environ 3,5 à 6 heures. Des études effectuées *in vitro* ont révélé que le diltiazem se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion de 70 % à 80 %. Le diltiazem subit un important métabolisme hépatique, par conséquent seulement 2 % à 4 % du médicament apparaît sous forme inchangée dans l'urine, et 6 % à 7 % sous forme de métabolites. Les voies métaboliques qu'emprunte le diltiazem comprennent la *N*-déméthylation et la *O*-déméthylation (réalisées par le cytochrome P₄₅₀), la désacétylation (dont les estérases plasmatiques et tissulaires sont responsables) ainsi que la conjugaison (par sulfatation et par glucuroconjugaison). Des études *in vitro* ont montré que le CYP3A4 est la principale isoenzyme responsable de la *N*-déméthylation. Présent dans le plasma en quantités correspondant à 10 % – 20 % de la concentration plasmatique du composé parent, le désacétyldiltiazem, principal métabolite, possède un pouvoir de vasodilatation des coronaires équivalant à 25 % – 50 % de celui de la molécule-mère.

Comprimés de diltiazem : L'administration de doses orales uniques de 30 à 200 mg de diltiazem sous forme de comprimés produit des concentrations plasmatiques décelables dans les

30 à 60 minutes, celles-ci atteignant leur maximum au bout de 2 à 4 heures. L'accumulation du diltiazem s'écarte de la linéarité lorsque les comprimés sont administrés après l'atteinte de l'état d'équilibre chez les sujets normaux. En effet, l'administration d'une dose quotidienne de 240 mg (60 mg *qid*) dans ces conditions entraîne des taux plasmatiques 2,3 fois plus élevés que l'administration d'une dose quotidienne de 120 mg (30 mg *qid*), et l'administration d'une dose quotidienne de 360 mg (90 mg *qid*), des taux 1,7 fois plus élevés que l'administration de 240 mg par jour.

Capsules Diltiazem SR (administration biquotidienne) : À l'équilibre, la quantité de diltiazem absorbée à partir des capsules à libération prolongée (Diltiazem SR) équivaut à environ 93 % de celle fournie par les comprimés. L'administration d'une dose unique de 120 mg sous forme de capsules produit des concentrations plasmatiques décelables dans les 2 à 3 heures, celles-ci atteignant leur maximum au bout de 7 à 11 heures. La demi-vie d'élimination apparente après administration d'une dose unique ou de doses multiples est de 5 à 7 heures. De même qu'avec les comprimés, les concentrations plasmatiques n'augmentent pas de façon linéaire avec l'augmentation de la dose. Ainsi, lorsque la dose quotidienne de diltiazem SR passe de 120 mg (60 mg *bid*) à 240 mg (120 mg *bid*), la biodisponibilité accuse une augmentation de 2,6 ordres de grandeur. Lorsque la dose quotidienne passe 240 mg à 360 mg, l'augmentation de la biodisponibilité est de 1,8 ordre de grandeur. À l'équilibre, lorsque la même dose quotidienne totale est administrée, les taux plasmatiques moyens observés après l'administration *bid* des capsules sont équivalents à ceux que produit l'administration *qid* des comprimés.

Une augmentation de la demi-vie et une hausse de 69 % de la biodisponibilité du diltiazem ont été observée chez les insuffisants hépatiques dans une étude ayant comparé la pharmacocinétique du médicament chez des sujets jouissant d'une fonction hépatique normale et chez des sujets souffrant de cirrhose. Par contre, dans une étude à dose unique menée chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave, la demi-vie du médicament n'a présenté aucune variation par rapport à celle observée chez les sujets ayant une fonction rénale normale (voir **PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± écart type) de deux préparations de diltiazem — comprimés TEVA-DILTIAZEM à 60 mg et comprimés Cardizem® à 60 mg — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative après administration d'une dose orale unique une fois que les concentrations plasmatiques eurent atteint l'équilibre, soit après trois jours d'administration.

	TEVA-DILTIAZEM à 60 mg	Cardizem® à 60 mg
ASC ₀₋₃₀ (ng•h/mL)	1114,27 ± 450,13	1106,50 ± 332,16
C _{max} (ng/mL)	135,77 ± 51,16	143,13 ± 42,35
t _{max} (h)	3,00 ± 0,79	2,90 ± 0,79
t _{1/2} (h)	5,18 ± 1,87	5,21 ± 1,78
K _{el} (h ⁻¹)	0,152 ± 0,055	0,148 ± 0,049

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Angine

1. Les comprimés TEVA-DILTIAZEM (chlorhydrate de diltiazem) peuvent être utilisés pour le traitement de l'angine dû au spasme des artères coronaires.
2. Les comprimés TEVA-DILTIAZEM sont indiqués pour le traitement de l'angine stable chronique (angor d'effort) sans signe de spasme coronarien chez les patients qui présentent toujours des symptômes malgré l'administration de doses appropriées de bêtabloquants et(ou) de nitrates organiques, ou encore chez ceux qui ne peuvent tolérer ces agents.
3. Les comprimés TEVA-DILTIAZEM peuvent être utiles dans le traitement de l'angor instable lorsque le spasme des vaisseaux coronariens constitue sans contredit un facteur de contribution (p. ex. susdécalage ST). Par contre, en l'absence de preuve objective d'une contribution spastique, l'administration de nitrates, ou d'un nitrate et d'un bêtabloquant, constitue pour l'instant le traitement de choix. Si, de l'avis d'un cardiologue, l'ajout de diltiazem à ce schéma thérapeutique est nécessaire et sûr, alors on peut envisager d'utiliser les comprimés TEVA-DILTIAZEM. En règle générale, le patient doit être hospitalisé et le traitement doit être amorcé sous la surveillance du cardiologue.

Les comprimés TEVA-DILTIAZEM peuvent être administrés en concomitance avec des bêtabloquants chez les patients atteints d'angine chronique stable si leur fonction ventriculaire est normale. Toutefois, au début d'un tel traitement, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir **MISES EN GARDE**).

CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés TEVA-DILTIAZEM (chlorhydrate de diltiazem) sont contre-indiqués dans les cas suivants :

1. Maladie du sinus, sauf en présence d'un stimulateur ventriculaire opérationnel ;
2. Bloc AV du 2^e ou du 3^e degrés ;
3. Hypersensibilité connue au diltiazem ;
4. Hypotension grave (pression systolique inférieure à 90 mm Hg) ;
5. Infarctus du myocarde en présence d'une insuffisance ventriculaire gauche se manifestant par une congestion pulmonaire ;
6. Pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer. Des malformations fœtales et des effets indésirables sur la grossesse ont été signalés chez l'animal. Un nombre élevé de cas de malformations de la colonne vertébrale a été observé dans les études à doses répétées

chez les petits de souris ayant reçu des doses orales de chlorhydrate de diltiazem supérieures à 50 mg/kg.

Une fréquence significativement plus élevée de fissures palatines et de malformations des membres a été observée chez les petits de souris ayant reçu une dose unique de 50 ou de 100 mg/kg le 12^e jour de la gestation. La fréquence des malformations de la colonne vertébrale était plus élevée dans les cas où le médicament a été administré le 9^e jour. Par ailleurs, chez des rates qui avaient reçu des doses de 200 ou de 400 mg/kg du 9^e au 14^e jour de la gestation, le taux de mortalité foetale était significativement plus élevé. Des études portant sur l'administration d'une dose unique à des rates ont montré un nombre significatif de malformations du squelette chez les petits du groupe de rates qui avaient reçu une dose de 400 mg/kg par voie orale le 11^e jour de la gestation. Chez le lapin, toutes les femelles gravides ayant reçu 70 mg/kg par voie orale du 6^e au 18^e jour de la gestation ont avorté; une augmentation significative des malformations du squelette a été observée chez les petits des mères qui avaient reçu 35 mg/kg (voir **TOXICOLOGIE – ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION**).

MISES EN GARDE

Conduction cardiaque

Les comprimés TEVA-DILTIAZEM (chlorhydrate de diltiazem) prolongent la période réfractaire du nœud AV sans toutefois augmenter de façon significative le temps de récupération du nœud sinusal, sauf chez les patients atteints de la maladie du sinus. En de rares occasions, cet effet entraîne l'apparition d'une fréquence cardiaque anormalement lente (surtout en présence de la maladie du sinus) ou d'un bloc AV du 2^e ou du 3^e degrés (6 patients sur 1208, soit 0,5 %).

Lorsqu'on administre de façon concomitante du diltiazem et des bêtabloquants ou des dérivés digitaliques, leurs effets sur la conduction cardiaque peuvent être additifs.

Insuffisance cardiaque

Compte tenu de son effet inotrope négatif *in vitro* et de ses effets sur la conduction cardiaque, le diltiazem devrait toujours être administré avec prudence et sous surveillance médicale étroite aux patients atteints d'insuffisance cardiaque (voir aussi **CONTRE-INDICATIONS**).

Association avec des bêtabloquants

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre du diltiazem et des bêtabloquants en concomitance, car on a observé, dans certains cas, que leurs effets sur la fréquence cardiaque, la conduction AV, la tension artérielle ou la fonction ventriculaire gauche étaient additifs. On recommande donc d'exercer une surveillance médicale étroite.

En règle générale, le diltiazem ne devrait pas être administré aux patients dont la fonction ventriculaire gauche est compromise s'ils reçoivent déjà des bêtabloquants. Toutefois, lorsque, exceptionnellement, le médecin juge l'administration de cette association médicamenteuse essentielle, le traitement doit être entrepris de façon graduelle et en milieu hospitalier.

Le diltiazem n'offre aucune protection contre les dangers d'un arrêt brusque du traitement par les bêtabloquants, aussi le sevrage doit-il être fait par réduction graduelle de la dose du bêtabloquant.

Hypotension

Comme le diltiazem abaisse la résistance vasculaire périphérique, une diminution de la tension artérielle peut parfois entraîner une hypotension symptomatique. Chez les patients qui souffrent d'angine ou d'arythmie et qui prennent des antihypertenseurs, il faut tenir compte de l'effet hypotensif additionnel du diltiazem.

Patients ayant subi un infarctus du myocarde

L'administration de diltiazem à libération immédiate, à raison de 240 mg/jour en commençant 3 à 15 jours après un infarctus, a été associée à une augmentation des accidents d'ordre cardiaque chez des patients présentant une congestion pulmonaire, mais on n'a observé aucun effet notable sur la mortalité. Bien qu'on ne connaisse pas d'étude portant sur l'administration du chlorhydrate de diltiazem sous forme de capsules après un infarctus aigu du myocarde, il est possible que leur emploi dans cette situation produise des effets similaires à ceux du diltiazem à libération immédiate.

Lésions hépatiques aiguës

Dans de rares cas, des hausses significatives des concentrations sanguines de phosphatase alcaline, de CPK, de LDH, d'ALT et d'AST ainsi que des symptômes révélateurs d'une lésion hépatique aiguë ont été observés. Toutefois, ces effets ont disparu à l'arrêt du traitement. Bien qu'on n'ait pas établi de lien de cause à effet avec le diltiazem dans tous les cas, on soupçonne une réaction d'hypersensibilité déclenchée par le médicament (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Comme c'est le cas pour tout médicament administré pendant une longue période, il faut effectuer des épreuves de laboratoire régulièrement.

PRÉCAUTIONS

Altération de la fonction hépatique ou rénale

Comme les comprimés TEVA-DILTIAZEM (chlorhydrate de diltiazem) sont métabolisés principalement dans le foie et qu'ils sont excrétés par les reins ainsi que dans la bile, il est important de surveiller les constantes biologiques et d'ajuster la dose avec soin chez les patients dont la fonction rénale ou hépatique est compromise (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Pédiatrie

L'innocuité du diltiazem chez les enfants n'a pas encore été établie.

Allaitement

On a signalé que le diltiazem était excrété dans le lait maternel. En effet, un compte rendu semble indiquer que les concentrations de diltiazem dans le lait maternel se rapprochent des

concentrations sériques. Étant donné que l'innocuité du diltiazem chez les nouveau-nés n'a pas été établie, il ne faut pas administrer ce médicament aux mères qui allaitent.

Emploi chez les personnes âgées

L'administration du diltiazem aux personnes âgées (65 ans ou plus) exige de la prudence. La fréquence des effets indésirables est d'environ 13 % plus élevée dans ce groupe. Parmi les effets indésirables qui surviennent plus souvent chez les personnes de ce groupe d'âge, on compte les suivants : œdème périphérique, bradycardie, palpitations, étourdissements, éruption cutanée et polyurie. Un soin particulier devrait être apporté à l'ajustement posologique (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Interactions médicamenteuses

Il faut toujours faire preuve de prudence lorsqu'on traite des patients qui reçoivent plusieurs médicaments. Les antagonistes du calcium subissent une biotransformation par le cytochrome P₄₅₀. L'administration concomitante de diltiazem et d'un autre médicament qui emprunte la même voie métabolique peut modifier leur biodisponibilité. Il peut donc être nécessaire, au moment de commencer ou d'interrompre l'administration concomitante de diltiazem, d'ajuster la posologie des médicaments qui possèdent des voies métaboliques semblables, en particulier ceux dont l'indice thérapeutique est faible, afin de maintenir la concentration sanguine à des niveaux thérapeutiques optimaux, et ce, en particulier chez les patients dont la fonction hépatique ou rénale est compromise.

Les médicaments qui inhibent le cytochrome P₄₅₀ comprennent les antifongiques azolés, la cimétidine, la cyclosporine, l'érythromycine, la quinidine et la warfarine.

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

Les médicaments métabolisés par le cytochrome P₄₅₀ comprennent les benzodiazépines, le flécaïnide, l'imipramine, la propafénone, la terfénaire et la théophylline.

Anesthésiques : Les antagonistes calciques peuvent potentialiser certains effets des anesthésiques comme la dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automaticité cardiaques, de même que la vasodilatation. Il faut donc ajuster avec soin la posologie des antagonistes calciques et des anesthésiques lorsqu'ils sont administrés en concomitance.

Benzodiazépines : Le diltiazem augmente de manière significative la concentration plasmatique maximale et la demi-vie d'élimination du triazolam et du midazolam.

Bêtabloquants : L'administration concomitante de diltiazem et de bêtabloquants exige de la prudence et une surveillance étroite. Leurs effets sur la fréquence cardiaque, sur la conduction AV ou sur la tension artérielle peuvent être additifs (voir **MISES EN GARDE**). Il peut donc être nécessaire d'ajuster leur posologie. Une étude à laquelle participaient 5 sujets en bonne santé a montré que l'administration de diltiazem augmentait la biodisponibilité du propranolol d'environ 50 %.

Carbamazépine : On a signalé que l'administration concomitante de diltiazem et de carbamazépine entraînait une élévation des taux sériques de carbamazépine (de 40 % à 72 %), lesquels peuvent atteindre un niveau toxique dans certains cas. Il faut donc surveiller les patients recevant ce traitement d'association dans le but de déceler tout signe d'interaction médicamenteuse.

Cimétidine : Une étude menée chez six volontaires sains a montré une augmentation significative de la concentration plasmatique maximale de diltiazem (58 %) et de la surface sous la courbe (53 %) après un traitement d'une semaine à raison de 1200 mg par jour auquel s'ajoutait l'administration par voie orale d'une dose unique de 60 mg de diltiazem. La ranitidine, pour sa part, a produit une augmentation plus faible et non significative de ces paramètres. Cet effet peut être attribuable à l'inhibition du cytochrome P₄₅₀ hépatique par la cimétidine, c'est-à-dire le système enzymatique à l'origine du métabolisme de premier passage du diltiazem. Les patients recevant du diltiazem devraient faire l'objet d'une surveillance étroite au moment où commence ou cesse le traitement par la cimétidine, afin qu'on puisse déceler les changements de l'effet pharmacologique, le cas échéant. Un ajustement de la posologie du diltiazem pourrait alors s'avérer nécessaire.

Cyclosporine : Dans le cadre d'études auxquelles participaient des patients ayant subi une transplantation cardiaque ou rénale, on a observé une interaction pharmacocinétique entre le diltiazem et la cyclosporine. Chez ces patients, on a dû réduire la posologie de la cyclosporine de 15 % à 48 % afin de maintenir des concentrations minimales de cyclosporine similaires à celles observées avant l'addition du diltiazem au traitement. Si ces deux agents doivent être administrés en association, il faudra surveiller les concentrations de cyclosporine, en particulier lorsqu'on entreprend le traitement par le diltiazem, qu'on l'interrompt ou encore qu'on ajuste la posologie de ce dernier. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques de diltiazem n'a pas été évalué.

Dérivés digitaliques : Les effets du diltiazem et des glucosides digitaliques qui prolongent la conduction AV peuvent être additifs. Les essais cliniques au cours desquels le diltiazem a été administré en concomitance avec la digoxine ont révélé que cette association entraînait une augmentation des concentrations sériques de la digoxine et une prolongation de la conduction AV. Cette augmentation peut être le résultat d'une diminution de la clairance rénale de la digoxine. Les patients qui reçoivent ce traitement concomitant, surtout ceux qui présentent une dysfonction rénale, devraient faire l'objet d'une surveillance étroite. Il peut être nécessaire d'ajuster à la baisse la dose de digoxine.

Rifampine : L'administration concomitante de diltiazem et de rifampine a entraîné une réduction marquée des concentrations plasmatiques de diltiazem et de son effet thérapeutique.

Nitrates à action brève ou prolongée : Le diltiazem peut être coadministré sans danger avec les nitrates, mais peu d'études contrôlées ont évalué l'efficacité antiangineuse de cette association.

Autres antagonistes du calcium : Quoique limitée, l'expérience clinique semble suggérer que, dans certaines affections graves pour lesquelles l'efficacité du vérapamil ou de la nifédipine n'est pas suffisante, l'adjonction de diltiazem à l'un ou à l'autre de ces agents pourrait être bénéfique.

EFFETS INDÉSIRABLES

(voir aussi le **PROFIL D'INNOCUITÉ GLOBAL DU DILTIAZEM**)

A. Comprimés de diltiazem

Une évaluation de l'innocuité du diltiazem a été effectuée dans le cadre d'essais cliniques contrôlés menés chez 1208 Nord-Américains souffrant d'angine de poitrine, dont certains étaient gravement malades et recevaient plusieurs médicaments à la fois. Parmi ces patients, 19,6 % ont eu des effets indésirables et 7,2 % d'entre eux ont dû interrompre le traitement à cause de ces effets.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants : nausées (2,7 %), enflure/œdème (2,4 %), arythmies (bloc AV, bradycardie, tachycardie et arrêt sinusal) (2,0 %), céphalées (2,0 %), éruptions cutanées (1,8 %) et asthénie (1,1 %).

De plus, les effets suivants ont été signalés dans moins de 1,0 % des cas :

Appareil cardiovasculaire : Angine de poitrine, bradycardie, insuffisance cardiaque, bouffées vasomotrices, hypotension, palpitations, syncope. Un patient souffrant d'angor de Prinzmetal ayant des épisodes d'angine vasospastique a connu des épisodes d'asystoles asymptomatiques transitoires environ 5 heures après avoir reçu une dose unique de 60 mg de diltiazem.

Système nerveux : Amnésie, confusion, dépression, étourdissements, somnolence, démarche anormale, hallucinations, insomnie, nervosité, paresthésie, changement de personnalité, tremblements, faiblesse.

Appareil digestif : Anorexie, constipation, diarrhée, dyspepsie, vomissements.

Dermatologie : Pétéchies, prurit, urticaire.

Autres effets : Amblyopie, diminution de la performance sexuelle, dysgueusie, dyspnée, épistaxis, irritation oculaire, hyperglycémie, nycturie, douleurs ostéo-articulaires, paresthésie, photosensibilité, polyurie, soif, acouphène, gain pondéral.

De rares comptes rendus font état de hausse extrême des enzymes hépatiques, de cholestase, d'hyperbilirubinémie, d'ictère, de douleur épigastrique, d'anorexie, de nausées, de changement de couleur des selles, d'urines foncées et de perte de poids. Les symptômes ont disparu à l'arrêt du traitement, et les paramètres de laboratoire sont retournés à la normale (voir **MISES EN GARDE**).

Deux cas d'hyperglycémie, d'hyperkaliémie, de bradycardie, d'asthénie, d'hypotension et de troubles digestifs marqués ont été signalés chez des diabétiques ayant reçu du diltiazem, du glyburide et un bêtabloquant en association avec plusieurs autres médicaments. Quelques jours après qu'on eut cessé l'administration de ces agents et qu'ils eurent reçu un traitement de soutien, les patients ont récupéré complètement.

Épreuves de laboratoire : De rares cas de hausse transitoire légère ou modérée de la phosphatase alcaline, de l'AST, de l'ALT, de la LDH et de la CPK ont été observés pendant le traitement par le diltiazem.

B. Capsules Diltiazem SR (administration biquotidienne)

Une évaluation de l'innocuité du diltiazem a été effectuée dans le cadre d'essais cliniques contrôlés et d'essais cliniques ouverts menés chez 611 patients hypertendus recevant des capsules de diltiazem SR seules ou en association avec d'autres antihypertenseurs. Parmi ces patients, 34,2 % ont eu des effets indésirables et 7,2 % d'entre eux ont dû interrompre le traitement à cause de ces effets.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants : œdème périphérique (8,3 %), céphalées (4,9 %), étourdissements (4,7 %), asthénie (3,9 %), vasodilatation (bouffées vasomotrices) (2,3 %) et bradycardie (2,1 %).

La liste ci-après présente le pourcentage d'effets indésirables observés classés par système ou appareil corporels.

Appareil cardiovasculaire : Œdème périphérique (8,3 %), vasodilatation (bouffées vasomotrices) (2,3 %), bradycardie (2,1 %), bloc AV (1^{er} degré) (1,6 %), palpitations (1,3 %), arythmies (1,0 %), insuffisance cardiaque droite (0,5 %).

Système nerveux central : Céphalées (4,9 %), étourdissements (4,7 %), asthénie (3,9 %), somnolence (1,0 %), nervosité (anxiété) (0,8 %), paresthésie (0,7 %), insomnie (0,5 %), dépression (0,5 %), rêves étranges (0,5 %), acouphène (0,5 %).

Appareil digestif : Dyspepsie (1,1 %), nausées (1,1 %), constipation (0,7 %).

Dermatologie : Éruptions cutanées (1,6 %).

Épreuves de laboratoire : Hausse de la phosphatase alcaline (0,7 %).

Autres effets : Impuissance (1,6 %), douleurs musculosquelettiques (1,5 %), nycturie (1,1 %), polyurie (1,0 %), rhinite (0,5 %).

Les effets indésirables suivants ont également été signalés au cours des essais cliniques, à une fréquence de moins de 0,5 % : syncope, bloc AV, hypotension orthostatique, douleur thoracique, dyspnée, tremblements, démarche anormale, vertige, dysgueusie, anorexie, augmentation de l'appétit, xérostomie, vomissements, diarrhée, hypersialorrhée, insuffisance hépatique aiguë, prurit, urticaire, conjonctivite, amblyopie, troubles de l'éjaculation, malaises, fièvre.

De rares cas d'anomalie des épreuves de laboratoire ont été signalés, à savoir : hausse de l'AST/ALT, bilirubinémie, hyperprotéïnémie, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hyperglycémie, hypokaliémie, tests d'urine anormaux (voir **PRÉCAUTIONS**).

PROFIL D'INNOCUITÉ GLOBAL DU DILTIAZEM

Au cours d'essais cliniques sur les comprimés de diltiazem et les capsules de diltiazem SR auxquels ont participé plus de 3300 patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : céphalées (4,6 %), œdème (4,6 %), étourdissements (3,5 %), asthénie (2,7 %), bloc AV du premier degré (2,4 %), bradycardie (1,7 %), bouffées vasomotrices (1,5 %), nausées (1,4 %), éruptions cutanées (1,2 %) et dyspepsie (1,0 %).

De plus, les effets indésirables suivants ont été signalés à une fréquence inférieure à 1,0 % :

Appareil cardiovasculaire : Angine, arythmie, bloc de branche, tachycardie, extrasystoles ventriculaires, insuffisance cardiaque, syncope, palpitations, bloc AV (du 2^e ou du 3^e degrés), hypotension, anomalies de l'ÉCG.

SNC : Amnésie, dépression, troubles de la démarche, nervosité, somnolence, hallucinations, paresthésie, changements de la personnalité, acouphène, tremblements, perturbations oniriques et insomnie.

Appareil digestif : Anorexie, diarrhée, dysgueusie, légère hausse de l'AST, de l'ALT, de la LDH et de la phosphatase alcaline (voir **MISES EN GARDE**), vomissements, gain pondéral, soif et constipation.

Dermatologie : Pétéchies, prurit, photosensibilité et urticaire.

Autres : Amblyopie, hausse de la CPK, dyspnée, épistaxis, irritation oculaire, hyperglycémie, troubles sexuels, congestion nasale, nycturie, douleurs ostéo-articulaires, impuissance, sécheresse de la bouche, polyurie et hyperuricémie.

Bien que rarement, les observations suivantes ont été signalées après la commercialisation du produit chez des patients recevant du diltiazem : réaction allergique, alopecie, asystoles, érythème polymorphe (incluant le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse), dermatite exfoliative, symptômes extrapyramidaux, hyperplasie gingivale, anémie hémolytique, décollement rétinien, hausse du temps de saignement, leucopénie, purpura, rétinopathie et thrombocytopenie. On a également signalé des cas isolés d'œdème de Quincke qui peut être accompagné de difficultés respiratoires. De plus, des infarctus du myocarde, qui pourraient être attribuables, chez ces patients, à l'évolution naturelle de la maladie, ont été signalés. Un certain nombre de cas documentés d'éruption cutanée généralisée, quelques-uns ayant été décrits comme étant une angéite leucocytoclasique, ont été signalés. Toutefois, on n'a toujours pas établi avec certitude qu'il existait un lien de cause à effet entre ces affections et le traitement par TEVA-DILTIAZEM.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On a rapporté des cas de surdosage par le diltiazem chez des patients qui avaient pris des doses de < 1 à 18 g. Dans la majorité des cas mortels, le patient avait pris plusieurs médicaments.

Parmi les événements qui ont pu être observés après le surdosage par le diltiazem, on compte la bradycardie, l'hypotension, le bloc cardiaque et l'insuffisance cardiaque. Dans la plupart des

comptes rendus de surdosage, on indiquait avoir eu recours à des mesures de soutien, à des traitements médicamenteux, ou aux deux. L'atropine s'est souvent révélée efficace pour traiter la bradycardie ainsi que le bloc cardiaque, encore que dans ce dernier cas, on a souvent dû avoir recours à la stimulation cardiaque. Liquides et vasopresseurs ont été utilisés pour maintenir la tension artérielle à un niveau adéquat et, dans les cas d'insuffisance cardiaque, des agents inotropes ont été administrés. De plus, certains patients ont été traités par ventilation assistée, lavage gastrique et administration de charbon activé et administration de calcium par voie intraveineuse.

L'administration de calcium par voie intraveineuse pour contrecarrer les effets pharmacologiques du surdosage par le diltiazem n'est pas toujours efficace. En effet, quelques comptes rendus font état de cas où, initialement résistants à l'atropine, des patients victimes d'un surdosage d'antagonistes du calcium qui présentaient une hypotension et de la bradycardie ont mieux réagi à celle-ci après avoir reçu du calcium par voie intraveineuse. Dans certains cas, l'administration intraveineuse de calcium (1 g de chlorure de calcium ou 3 g de gluconate de calcium) a été faite sur une période de 5 minutes, puis a été répétée aux 10 – 20 minutes au besoin. Des patients ont également reçu du gluconate de calcium par perfusion continue à raison de 2 g/h pendant 10 heures. Il peut être nécessaire, dans certains cas, d'administrer une perfusion de calcium pendant 24 heures ou plus. Surveiller les signes d'hypercalcémie.

En cas de surdosage ou de réaction exagérée au médicament, on doit prendre des mesures de soutien appropriées et faire un lavage gastrique. Certaines données laissent croire que la plasmaphérèse et l'hémo perfusion sur charbon activé peuvent accélérer l'élimination du diltiazem. On peut envisager le recours aux mesures suivantes :

Bradycardie

Administrer de l'atropine. Si l'inhibition vagale n'est pas efficace, administrer de l'isoprotérénol avec prudence.

Bloc AV de degré élevé

Traiter comme dans le cas de la bradycardie. Le bloc AV grave persistant doit être traité par stimulation cardiaque.

Insuffisance cardiaque

Administrer des agents inotropes (isoprotérénol, dopamine ou dobutamine) et des diurétiques.

Hypotension

Il faut administrer des vasopresseurs (p. ex., dopamine ou bitartrate de lévartérénol). Le traitement et la posologie dépendent de la gravité de l'état clinique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Angine

Angine chronique stable ou angine vasospastique

La posologie doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. À partir d'une dose initiale de 30 mg 4 fois par jour avant les repas et au coucher, la posologie peut être portée graduellement à 240 mg par jour (en 3 ou 4 doses fractionnées égales) à un ou deux jours d'intervalle, jusqu'à obtention de la réponse optimale. Les données cliniques que l'on possède relativement à quelques rares cas de résistance suggèrent qu'à condition de surveiller très étroitement le patient, on peut tenter de porter la posologie jusqu'à 360 mg par jour en 3 ou 4 doses fractionnées égales.

Chez les patients souffrant d'angine vasospastique, la dernière dose de la journée peut être administrée au coucher, afin de réduire le plus possible la douleur angineuse qu'éprouvent souvent ces patients au réveil.

Angine de poitrine instable

L'ajustement posologique doit être effectué à l'unité de soins intensifs, la dose de comprimés TEVA-DILTIAZEM (chlorhydrate de diltiazem) étant portée prudemment jusqu'à 360 mg/jour en 3 ou 4 doses fractionnées égales. L'ajustement posologique doit être réalisé le plus rapidement possible, mais on doit tenir compte des autres médicaments que reçoit le patient (voir **PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**).

Emploi chez les personnes âgées

La pharmacocinétique du diltiazem chez les personnes âgées n'a pas été entièrement évaluée, mais les résultats préliminaires obtenus chez des patients de plus de 65 ans suggèrent qu'une réduction de la posologie peut être nécessaire dans ce groupe d'âge (voir **PRÉCAUTIONS**).

Il existe peu de données concernant la posologie requise chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale. Si l'administration de diltiazem est nécessaire chez ces patients, ajuster la posologie prudemment, en augmentant la dose graduellement selon la tolérance et la réponse du patient (voir **PRÉCAUTIONS**).

Les comprimés TEVA-DILTIAZEM ne doivent pas être croqués ni écrasés.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

TEVA-DILTIAZEM (30 mg) : Chaque comprimé pelliculé biconvexe rond de couleur verte portant l'inscription « novo » gravée d'un côté et « 30 » de l'autre contient 30 mg de chlorhydrate de diltiazem. Flacons de 100 comprimés et boîtes de 100 doses unitaires.

TEVA-DILTIAZEM (60 mg) : Chaque comprimé pelliculé biconvexe rond de couleur jaune pâle uni d'un côté et portant l'inscription « novo/60 » gravée de l'autre contient 60 mg de chlorhydrate de diltiazem. Flacons de 100 comprimés et boîtes de 100 doses unitaires.

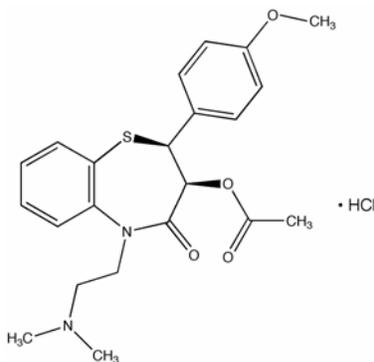
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de diltiazem

Dénomination chimique : Chlorhydrate de (2*S*-cis)-3-(Acétyloxy)-5-[2-(diméthylamino)éthyl]-2,3-dihydro-2-(4-méthoxyphényl)-1,5-benzothiazépin-4(5*H*)-one

Formule développée :



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

Poids moléculaire : 450,98

Description : Poudre cristalline blanche au goût amer, le diltiazem est considéré comme entièrement soluble dans l'eau, le méthanol ou le chloroforme, légèrement soluble dans l'éthanol absolu et à peine soluble dans le benzène.

COMPOSITION

Chaque comprimé TEVA-DILTIAZEM (chlorhydrate de diltiazem) contient les ingrédients suivants : lactose monohydraté, methocel K4M premium, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les comprimés verts à 30 mg contiennent également les substances suivantes : D&C jaune n° 10 sur substrat (15 % – 20 %), AD&C bleu n° 1 sur substrat (11 % – 13 %), Opadry clear YS-3-7413.

Les comprimés jaune pâle à 60 mg contiennent également les substances suivantes : D&C jaune n° 10 sur substrat (15 % – 20 %), AD&C jaune n° 6 sur substrat (15 % – 18 %), Opadry clear YS-3-7413.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ENTREPOSAGE

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Ranger les plaquettes de doses unitaires à l'abri de l'humidité, entre 15 °C et 25 °C.

PHARMACOLOGIE

Observations *in vitro*

Les premiers travaux expérimentaux ont montré que le diltiazem était un vasodilatateur coronarien et périphérique. Ultérieurement, d'autres travaux ont montré que l'effet myorésolutif du diltiazem sur le muscle lisse, ainsi que son effet inotrope négatif, étaient dus à son action inhibitrice sur le couplage excitation-contraction, action due au blocage du flux des ions calcium dans les canaux lents. Dans une étude *in vitro*, le diltiazem a produit une relaxation presque complète de segments isolés d'artère coronaire humaine (obtenus lors d'une transplantation cardiaque) contractés sous l'effet du potassium.

L'effet inotrope négatif du diltiazem a été confirmé dans plusieurs études utilisant divers modèles expérimentaux. À faible dose ($1,1 \times 10^{-7}$ M), le diltiazem a entraîné une réduction de la force de contraction du muscle papillaire du cochon d'Inde, sans effet notable sur le potentiel d'action. En concentration plus élevée toutefois ($1,1 \times 10^{-5}$ M), on a observé et une diminution de la force de contraction, et une diminution du dP/dt maximum.

Les études menées sur des cœurs isolés et irrigués de rats ont montré que le diltiazem (10^{-6} M) diminue la contractilité sans affecter la durée du potentiel d'action ni le potentiel de membrane au repos. On a observé, dans plusieurs modèles expérimentaux, que la concentration de diltiazem requise pour produire une relaxation du muscle lisse et une vasodilatation est de beaucoup inférieure à celle qu'il faut pour produire un effet inotrope négatif.

Observations *in vivo*

Des expériences menées à thorax ouvert ou fermé chez des chiens ont montré que le diltiazem augmente le flux de sang dans les coronaires et réduit la résistance de ces vaisseaux. En effet, l'administration intraveineuse de diltiazem (100 µg/kg) a fait augmenter de 90 % le débit coronarien, l'action du médicament s'étant principalement fait sentir sur les artères coronaires, de gros calibre, et les collatérales. On a également noté une augmentation du débit coronarien par suite de l'administration de diltiazem dans les régions épicaudique et sous-endocardique dans des modèles ischémiques et des modèles non ischémiques. En outre, une diminution dose-dépendante de la pression moyenne dans l'aorte a été observée, accompagnée d'une réduction de la résistance vasculaire systémique et d'une augmentation du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque. Aucune modification importante n'a été observée quant aux paramètres déterminants de la fonction ventriculaire gauche, comme la pression en fin de diastole ou la dP/dt. La réduction de la pression sanguine amenée par le diltiazem est due à l'effet vasodilatateur direct de ce médicament sur les vaisseaux sanguins et ne procède pas du blocage sympathique des récepteurs alpha, ni d'un blocage ganglionnaire, ni de la stimulation des récepteurs bêta. Le diltiazem inhibe la réponse pressive induite par la norépinéphrine et l'angiotensine II.

Dans les études animales, l'effet inotrope négatif du diltiazem semble être compensé par la diminution de la post-charge et l'induction d'une légère réponse adrénergique réflexe.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Voie d'administration	Animal	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)	Intervalle de confiance DL ₅₀ à 95 % (mg/kg)
orale	souris	M et F	415 à 700	(343 à 736)
	rats	M et F	560 à 810	(505 à 1004)
s.c.	souris	M et F	260 à 550	(220 à 672)
i.p.	souris	M et F	187	(165 à 211)
	rats	M et F	211	(155 à 287)
i.v.	souris	M et F	58 à 61	(52 à 69)
	rats	M et F	38 à 39	(34 à 44)

Les effets toxiques se sont manifestés rapidement et comprenaient les manifestations suivantes : réduction de l'activité spontanée, ptosis, piloérection, ataxie, perte du tonus musculaire et du réflexe de redressement. L'autopsie sommaire des animaux morts, de même que celle des survivants, n'a révélé aucune anomalie.

On a évalué la tolérance du médicament chez le lapin et le chien. Les chiens ont reçu des doses orales de 12,5, 25, 50 ou 100 mg/kg. À la dose de 25 mg/kg, on a observé de l'ataxie, de la désorientation, une baisse de l'activité, de la diurèse et de la mydriase. On a aussi noté une forte sédation et des vomissements à la dose de 50 mg/kg. L'administration d'une dose de 100 mg/kg a causé des convulsions et le décès de l'un des deux chiens. Les principaux symptômes observés chez des lapins ayant reçu des doses de 100, 200, 300 et 400 mg/kg ont été les suivants : baisse de l'activité, accélération de la respiration, salivation et opisthotonos. L'un des deux lapins ayant reçu une dose de 300 mg/kg est mort, de même que les deux lapins qui ont reçu la dose de 400 mg/kg.

Toxicité subaiguë

On a administré à des rats des doses orales de diltiazem de 10, 20, 50, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour pendant 28 ou 30 jours. On a noté un gain pondéral du foie des animaux ayant reçu 250 mg/kg/jour et 500 mg/kg/jour. L'examen des tissus au microscope a révélé une dégénérescence dose-dépendante des cellules hépatiques et rénales dans le groupe ayant reçu la plus forte dose de médicament.

On a observé une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales des rats ayant reçu une dose intrapéritonéale de 25 mg/kg/jour pendant 30 jours. On a aussi noté une dégénérescence maculaire de l'hyaoloïde cardiaque chez 50 % des rats faisant partie de l'étude.

Des études de toxicité subaiguë d'une durée de 30 jours chez le chien ont montré une

dégénérescence des cellules hépatiques et rénales par suite de l'administration de diltiazem aux doses de 25 mg/kg/jour par voie orale et de 5 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Deux des cinq chiens ayant reçu une dose orale de 50 mg/kg/jour sont décédés.

Toxicité chronique/carcinogénèse

On a administré du diltiazem à des souris femelles à des doses de 5, 15 ou 30 mg/kg/jour pendant une période de 21 mois. On a mis fin à l'étude chez les mâles après 20 mois en raison du bas taux de survie. Aucun signe d'augmentation de la fréquence de lésions néoplasiques ou d'autres lésions dues à la toxicité du traitement n'a été observé aux examens macroscopique et histopathologique.

Des rats ont reçu du diltiazem à des doses de 6,25, 25 ou 100 mg/kg/jour pendant 24 mois, tandis qu'un autre groupe a reçu 200 mg/kg pendant 12 mois. Après 23 mois, on a mis fin au traitement des femelles recevant 100 mg/kg en raison du bas taux de survie. On a noté un gain pondéral des femelles ayant reçu des doses de 100 et 200 mg/kg, la consommation de nourriture ayant augmenté chez les animaux des deux sexes. Une augmentation importante de la masse du foie a été observée chez les mâles et femelles ayant reçu 200 mg/kg. Une évaluation microscopique a montré certains signes de vacuolisation dose-dépendante du cytoplasme hépatique chez les rats ayant reçu 100 et 200 mg/kg/jour et que l'on a sacrifiés après 12 mois. Après 24 mois, on a obtenu des résultats similaires chez les animaux témoins et chez ceux traités par le diltiazem. On n'a noté aucune augmentation de la fréquence des lésions néoplasiques ou des autres lésions toxiques chez les rats recevant du diltiazem.

On a administré 5, 10, 20 mg/kg/jour de diltiazem par voie orale à des chiens pendant 12 mois. Une diminution dose-dépendante du gain pondéral est devenue évidente après 6 mois.

Pouvoir mutagène

Aucun effet mutagène n'a été observé dans le test de recombinaison génétique et dans deux essais de mutations inverses (test de Ames).

ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION

Résultats chez la souris

Voie d'administration	Doses en mg/kg	Période d'administration au cours de la gestation	Observations chez la progéniture
orale	10, 25, 50, 100, 200, 400	7 ^e jour au 12 ^e jour	Nombre élevé de malformations de la colonne vertébrale après l'administration d'une dose supérieure à 50 mg/kg.
orale	Doses uniques de 12,5, 25, 50, 100, 200	Un jour entre le 7 ^e et le 14 ^e jour	Nombre de fissures palatines et de malformations des membres ou du tronc significativement plus élevé après l'administration d'une dose de 50 ou de 100 mg/kg le 12 ^e jour. Malformations vertébrales plus fréquentes après l'administration d'une dose de 50 ou 100 mg/kg le 9 ^e jour.
intrapéritonéale	0,2, 3,1, 6,3, 12,5, 25	7 ^e jour au 12 ^e jour	Taux de mortalité fœtale plus élevé après l'administration d'une dose de 12,5 mg/kg ou plus. Aucun effet tératogène.
intrapéritonéale	Doses uniques de 3,1, 6,3, 12,5, 25, 50	Un jour entre le 5 ^e et le 16 ^e jour	Brachydactylie et hématome aux extrémités après l'administration d'une dose de 50 mg/kg le 13 ^e jour. Malformations de la colonne vertébrale du thorax au coccyx et malformations des côtes observées après l'administration d'une dose de 25 mg/kg le 9 ^e jour.

Résultats chez le rat

Voie d'administration	Doses en mg/kg	Période d'administration au cours de la gestation	Observations chez la progéniture
orale	10, 50, 100, 200 et 400	9 ^e jour au 14 ^e jour	Aucun effet tératogène. Taux élevé de mortalité fœtale après l'administration d'une dose de 200 ou de 400 mg/kg.
orale	10, 30 et 100	6 ^e jour au 15 ^e jour	Aucun effet tératogène.
orale	Doses uniques de 300, 400 et 600	Un jour entre le 9 ^e et le 14 ^e jour.	Incidence significative de malformations du squelette touchant les vertèbres et les sternèbres après l'administration d'une dose de 400 mg/kg le 11 ^e jour. Œdème général, queue courte ou absente observés après l'administration d'une dose de 600 mg/kg le 12 ^e jour.
intrapéritonéale	0,2, 2,0, 20, 40, 80	9 ^e jour au 14 ^e jour	Brachydactylie et hématome aux pattes antérieures et à la queue; taux élevé de mortalité fœtale observé après l'administration d'une dose de 80 mg/kg.
intrapéritonéale	80	9 ^e jour au 11 ^e jour	Anomalies des vertèbres
intrapéritonéale	80	12 ^e jour au 14 ^e jour	Brachydactylie, hématome aux pattes antérieures et difformités de la queue ; taux élevé de mortalité fœtale.
intrapéritonéale	Dose unique de 80	Un jour entre le 9 ^e et le 14 ^e jour.	Hausse du taux de mortalité fœtale le 11 ^e jour, atteignant 100 % le 12 ^e jour, suivie d'une baisse. Difformités des membres et de la queue après l'administration de 80 mg/kg les 13 ^e et 14 ^e jours. Difformités de la colonne vertébrale après l'administration d'une dose de 80 mg/kg le 11 ^e jour.
	Dose unique de 40	Un jour entre le 11 ^e et le 14 ^e jour.	Aucun effet tératogène.

Résultats chez le lapin

Voie d'administration	Doses en mg/kg	Période d'administration au cours de la gestation	Observations chez la progéniture
orale	17,5, 35, 70	6 ^e jour au 18 ^e jour	Augmentation significative des malformations du squelette après l'administration d'une dose de 35 mg/kg. Toutes les lapines gravides ayant reçu 70 mg/kg ont avorté entre le 21 ^e jour et le 25 ^e jour de la gestation.
intrapéritonéale	6,3, 12,5, 25	7 ^e jour au 16 ^e jour	Le taux de mortalité fœtale a grandement augmenté après l'administration de 12,5 mg/kg, atteignant 100 % à la dose de 25 mg/kg. L'administration de 12,5 mg/kg a causé des anomalies du squelette et des malformations externes. En raison du faible taux de survie des fœtus, la fréquence de ces anomalies n'était pas statistiquement significative.

Dans le cadre d'études sur la fécondité, des rates ont reçu des doses orales de 12,5, 25, 50 et de 100 mg/kg. Même si on a noté une réduction du nombre d'accouplements positifs dans le groupe recevant 100 mg/kg, le taux de grossesse et la période précoïtale moyenne étaient comparables.

Dans des études périnatales et postnatales, on a administré du diltiazem à des rats, à des doses de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour du 14^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour après la naissance. On a associé l'administration de diltiazem à une baisse du poids individuel des rejetons et de leur taux de survie. L'administration de 100 mg/kg/jour a entraîné des cas de dystocie. Les malformations de la rétine et de la langue étaient plus fréquentes chez les rejetons du groupe recevant des doses de 30 mg et de 100 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES CHOISIES

1. Anderson JL, et al: Comparative effects of diltiazem, propranolol and placebo on exercise performance using radionuclide ventriculography in patients with symptomatic coronary artery disease: Results of a double-blind, randomized, crossover study. *Am Heart J* 1984;107(4):698-706.
2. André-Fouet X, et al: Diltiazem vs propranolol: A randomized trial in unstable angina. *Circulation* 1981 ;64:IV-293.
3. Bourassa MG, et al: Hemodynamics and coronary flow following diltiazem administration in anesthetized dogs and in humans. *Chest* 1980;78:224-230.
4. Cassagnes J, et al: Traitement du syndrome de menace par le diltiazem. *Thérapie* 1980;35:465-473.
5. Eimer, M and Carter, BL: Elevated serum carbamazepine concentrations following diltiazem initiation. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1987; 21 :340-342.
6. Feldman RL, et al: Short and long-term responses to diltiazem in patients with variant angina. *Am J Cardiol* 1982;49:554-559.
7. Frishman WH, et al: Comparison of hydrochlorothiazide and sustained-release diltiazem for mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987;59(6):615-623.
8. Hossack KF, et al: Divergent effects of diltiazem in patients with exertional angina. *Am J Cardiol* 1982;49:538-546.
9. Hossack KF, et al: Efficacy of diltiazem in angina of effort: A multicenter trial. *Am J Cardiol* 1982;49:567-572.
10. Hung J, et al: The effect of diltiazem and propranolol, alone and in combination, on exercise performance and left ventricular function in patients with stable effort angina: A double-blind, randomized, and placebo-controlled study. *Circulation* 1983;68:560-567.
11. Ishikawa T, et al: Atrioventricular dissociation and sinus arrest induced by oral diltiazem. *N Engl J Med* 1983;309:1124-1125.
12. Jacobs MB: Diltiazem and akathisia. *Ann Int Med* 1983;99:794-795.
13. Josephson MA, et al: Hemodynamic and metabolic effects of diltiazem during coronary sinus pacing with particular reference to left ventricular ejection fraction. *Am J CardioI* 1985;55:286-290.
14. Massie B, et al: Diltiazem and propranolol in mild to moderate essential hypertension as monotherapy or with hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med* 1987; 107: 150-157.
15. Moser, M et al: Comparative effects of diltiazem and hydrochlorothiazide in blacks with

- systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1985;56(16):101H-104H.
16. Moss AJ, et al: The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction: The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *N Engl J Med* 1988;319:385-392.
 17. Nicolas G, et al: Le traitement de l'angor instable par le diltiazem. À propos de 61 observations. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1981 ;30:289-292.
 18. Pool PE, et al: Long-term efficacy of diltiazem in chronic stable angina associated with atherosclerosis: Effect on treadmill exercise. *Am J Cardiol* 1982;49:573-577.
 19. Pool PE, et al: Diltiazem as monotherapy for systemic hypertension: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Cardiol* 1986;57:212-217.
 20. Rameis H, et al: The diltiazem-digoxin interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36: 183-189.
 21. Reboud JP: Accidents au cours de l'association diltiazem bêta-bloquants. *Presse médicale* 1984; 13:1396.
 22. Schroeder JS, et al: Multiclinic controlled trial of diltiazem for Prinzmetal's angina. *Am J Med* 1982;72:227-232.
 23. Schroeder JS, et al: Diltiazem for long-term therapy of coronary arterial spasm. *Am J Cardiol* 1982;49:533-537.
 24. Strauss WE, et al: Safety and efficacy of diltiazem hydrochloride for the treatment of stable angina pectoris: Report of a cooperative clinical trial. *Am J Cardiol* 1982;49:560-566.
 25. Swartz SL: Endocrine and vascular responses in hypertensive patients to long-term treatment with diltiazem. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9(4):391-395.
 26. Szlachcic J, et al: Diltiazem versus propranolol in essential hypertension: Responses of rest and exercise blood pressure and effects on exercise capacity. *Am J Cardiol* 1987;59:393-399.
 27. Taeymans Y, et al: A prospective randomized study of propranolol vs diltiazem in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 1982;49:896 (Abstract).
 28. Tilmant PY et al: Detrimental effect of propranolol in patients with coronary arterial spasm countered by combination with diltiazem. *Am J Cardiol*; 1983;52:230-233.
 29. Valentine, H, et al: Cost containment: coadministration of diltiazem with cyclosporine after heart transplantation. *J Heart Lung Transplantation* 1992; 11: 1-7.

30. Waters DO, et al: Provocative testing with ergonovine to assess the efficacy of treatment with nifedipine, diltiazem and verapamil in variant angina. *Am J Cardiol* 1981 ;48:123-130.
31. Weir MR, et al: Sustained-release diltiazem compared with atenolol monotherapy for mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987;60:361-411.
32. Winship, LC et al; The effect of ranitidine and cimetidine on single-dose diltiazem pharmacokinetics. *Pharmacotherapy* 1985; 5: 16-19.
33. Zawada ET, et al: Renal-metabolic consequences of antihypertensive therapy with diltiazem versus hydrochlorothiazide. *Miner Electrolyte Metab* 1987;13(2):72-77.
34. Zelis RR, et al: The pharmacokinetics of diltiazem in healthy American men. *Am J Cardiol* 1982;49:529-532.
35. Étude de biodisponibilité comparative du chlorhydrate de diltiazem chez l'homme. 2 avril 1987. Données internes de Teva Canada Limitée.