

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr} **pms-DILTIAZEM CD**

**Chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée (une fois par jour)
Norme Maison**

120, 180, 240 et 300 mg

Antihypertenseur / Antiangineux

PHARMASCIENCE INC.
6111 Royalmount Ave., bureau 100
Montréal, Québec, Canada
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Date de révision :
13 juin 2016

Numéro de contrôle de la présentation :194749

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **pms-DILTIAZEM CD**

Chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée (une fois par jour)

Norme Maison

120, 180, 240 et 300 mg

Antihypertenseur / Antiangineux

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

pms-DILTIAZEM CD en capsules sont préparations à base de chlorhydrate de diltiazem, qui sont inhibiteurs de l'influx cellulaire de l'ion calcium (bloqueurs de l'entrée du calcium ou antagoniste des ions calcium).

Mode d'action

On croit que l'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments est lié à l'action cellulaire spécifique de l'inhibition sélective de l'influx transmembranaire d'ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Les processus contractiles de ces tissus dépendent du mouvement de calcium extracellulaire dans les cellules à travers des canaux ioniques spécifiques. Le diltiazem bloque l'influx transmembranaire de calcium à travers le canal lent sans affecter dans une mesure significative l'influx transmembranaire de sodium à travers le canal rapide. Ceci entraîne une réduction des ions calcium libres disponibles dans les cellules des tissus susmentionnés. Le diltiazem ne modifie pas le calcium sérique total.

Angine : le mécanisme précis par lequel le diltiazem soulage l'angine n'a pas été entièrement établi, mais on croit qu'il dépend en grande partie de son action vasodilatatrice.

Dans l'angine attribuable au spasme coronarien, le diltiazem augmente l'apport d'oxygène au myocarde en dilatant les grosses et petites artères coronaires, et en inhibant le spasme coronarien à des niveaux posologiques qui causent un faible effet inotrope négatif. Les augmentations du flux sanguin coronarien qui en résultent sont accompagnées de baisses liées à la dose de la tension artérielle systémique et de diminutions de la résistance périphérique.

Dans l'angine d'effort, il semble que l'action du diltiazem est liée à la réduction de la demande d'oxygène du myocarde. Ceci est probablement causé par une baisse de la tension artérielle provoquée par la réduction de la résistance périphérique et de la fréquence cardiaque.

Hypertension : on croit que l'effet antihypertenseur du diltiazem est provoqué en grande partie par son action vasodilatatrice sur les vaisseaux sanguins périphériques provoquant une baisse de la résistance vasculaire périphérique.

Effets hémodynamiques et électrophysiologiques

Le diltiazem produit des effets antihypertenseurs en position couchée aussi bien que debout. La fréquence cardiaque au repos est habituellement légèrement réduite. Durant l'exercice

dynamique, les augmentations de la tension diastolique sont inhibées tandis que la tension systolique maximale réalisable n'est habituellement pas touchée. La fréquence cardiaque à l'exercice maximum est réduite.

Les études entreprises à ce jour, principalement chez les patients avec fonction ventriculaire normale, ont démontré que le débit cardiaque, la fraction d'éjection et la tension en fin de diastole du ventricule gauche n'ont pas été touchés.

Les taux de catécholamines plasmatiques circulantes peuvent rester les mêmes ou diminuer pendant un traitement prolongé par le diltiazem. Toutefois, aucune activité accrue de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone n'a été observée. Le diltiazem inhibe les effets rénaux et périphériques de l'angiotensine II.

Chez l'être humain, le diltiazem intraveineux, en doses de 20 mg, prolonge le temps de conduction AH et les périodes fonctionnelle et réfractaire effective du nœud AV d'environ 20 %. L'administration orale chronique de diltiazem, en doses allant jusqu'à 540 mg par jour, a provoqué de petites augmentations de l'intervalle PR. Des blocs AV au deuxième et au troisième degré ont été observés (voir MISES EN GARDE). Chez les patients souffrant de la maladie du sinus, le diltiazem prolonge de façon significative la durée du cycle sinusal (jusqu'à 50 % dans certains cas).

Pharmacocinétique

Le diltiazem est bien absorbé depuis le tractus gastro-intestinal, et il est sujet à un effet de premier passage étendu produisant une biodisponibilité absolue (par rapport à l'administration intraveineuse) d'environ 40 %. Les concentrations sanguines thérapeutiques semblent être dans la fourchette de 50 à 200 ng/mL et la demi-vie d'élimination plasmatique (phase bêta), à la suite de l'administration d'une dose unique ou multiple, est d'environ 3,5 à 6,0 heures. Les études de fixation sérique humaine *in vitro* ont révélé que 70 à 80 % du diltiazem est fixé aux protéines plasmatiques. Le diltiazem subit un métabolisme hépatique intensif dans lequel seulement 2 à 4 % du médicament apparaît inchangé dans l'urine, et 6 à 7 % apparaît sous forme de métabolites. Les voies métaboliques du diltiazem comprennent la N- et O-déméthylation (par le cytochrome P450), la déacétylation (par estérases plasmatiques et tissulaires), outre la conjugaison (par sulfatation et glucuronidation). Des études *in vitro* ont démontré que le CYP 3A4 est le principal isoenzyme CYP participant à la N-déméthylation. Le principal métabolite, le désacétyl diltiazem, est présent dans le plasma à des concentrations de 10 à 20 % du médicament mère, et il est 25 à 50 % aussi puissant que le diltiazem en termes de vasodilatation coronarienne.

Le diltiazem est un inhibiteur modéré du CYP3A4, et il multiplie par 3,8 l'exposition au midazolam oral, un substrat sélectif du CYP3A4. Dans une étude *in vitro*, le diltiazem était à la fois un substrat et un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gP), un transporteur d'efflux. L'administration conjointe de diltiazem et de digoxine, un substrat de la P-gP, a été associée à une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine et de l'exposition au médicament d'environ 20 % et 40 %, respectivement.

Diltiazem en capsules à libération contrôlée (une fois par jour) : comparativement à un

schéma de diltiazem en comprimés à l'état d'équilibre, plus de 95 % du médicament est absorbé à partir d'une préparation à libération contrôlée (CD). Une seule dose de 360 mg en capsule entraîne des taux plasmatiques détectables dans les deux heures qui suivent, et des pics plasmatiques entre 10 et 14 heures. Lorsque le diltiazem à libération contrôlée (CD) était pris avec un petit-déjeuner riche en matières grasses, le degré d'absorption du diltiazem n'a pas été affecté, mais celle-ci a été retardée. Il ne se produit pas de libération massive du médicament. La demi-vie d'élimination apparente après la prise d'une dose unique ou de doses multiples est comprise entre cinq et huit heures. On observe une non-linéarité semblable à celle obtenue avec les comprimés de diltiazem et les capsules de diltiazem à libération prolongée (SR). Au fur et à mesure qu'on augmente la dose de diltiazem en capsules à libération contrôlée (CD), passant d'une dose quotidienne de 120 mg à 240 mg, il se produit une augmentation de 2,7 fois de l'aire sous la courbe (ASC). Lorsque la dose passe de 240 mg à 360 mg, l'ASC augmente de 1,6 fois.

Une étude comparant les patients avec une fonction hépatique normale aux patients atteints de cirrhose hépatique a relevé une augmentation de la demi-vie et une augmentation de 69 % de la biodisponibilité chez les patients avec atteinte hépatique. Une étude à dose unique chez les patients avec fonction rénale très compromise n'a montré aucune différence dans la demi-vie du diltiazem par rapport aux patients avec fonction rénale normale (voir PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, à double insu, croisée en deux phases et à dose unique a été menée chez des volontaires masculins nourris et en bonne santé. Les résultats obtenus chez les 15 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 capsule à libération contrôlée à 300 mg) de pms-DILTIAZEM CD (chlorhydrate de diltiazem) à 300 mg (Pharmascience Inc.) et d'une capsule de Cardizem[®] CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Nordic Laboratories, Inc.).

Diltiazem (1 x 300 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % (%) [#]
ASC _t (ng•h/mL)	2 428	2 517	96,4	83,6 à 111,1
	2 787 (59)	3 001 (65)		
ASC _x (ng•h/mL)	1 874	1 722	108,4	92,7 à 126,7
	2 121 (56)	1 998 (59)		
ASC _l (ng•h/mL)	2 487	2 602	95,6	83,2 à 109,8
	2 856 (59)	3 097 (65)		

Diltiazem (1 x 300 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % (%) [#]
C _{max} (ng/mL)	136 155 (53)	122 141 (58)	110,8	93,6 à 131,3
T _{max} [§] (h)	8,40 (49)	16,0 (50)		
T _{1/2} [§] (h)	4,77 (28)	5,21 (28)		
* Capsules de pms-DILTIAZEM CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Pharmascience Inc.) [†] Les capsules de Cardizem [®] CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Nordic Laboratories, Inc.) ont été achetées au Canada. [§] Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement. [#] Fondé sur les moyennes des moindres carrés.				

Une étude de biodisponibilité comparative à double insu, croisée en deux phases et à dose unique a été menée chez des volontaires masculins en bonne santé et à jeun. Les résultats obtenus chez les 16 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 capsule à libération contrôlée à 300 mg) de pms-DILTIAZEM CD (chlorhydrate de diltiazem) à 300 mg (Pharmascience Inc.) et d'une capsule de Cardizem[®] CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Nordic Laboratories, Inc.).

Diltiazem (1 x 300 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % (%) [#]
ASC _t (ng•h/mL)	2 037 2 133 (30)	2 026 2 192 (38)	100,5	87,9 à 114,8
ASC _x (ng•h/mL)	1 616 1 697 (31)	1 530 1 659 (40)	105,6	92,3 à 120,8
ASC _l (ng•h/mL)	2 067 2 158 (29)	2 059 2 226 (39)	101,1	88,1 à 116,0
C _{max} (ng/mL)	107 112 (29)	118 127 (39)	90,8	80,3 à 102,7
T _{max} [§] (h)	10,6 (57)	11,2 (52)		
T _{1/2} [§] (h)	5,58 (21)	6,05 (22)		
* Capsules de pms-DILTIAZEM CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Pharmascience Inc.) † Les capsules de Cardizem [®] CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Nordic Laboratories, Inc.) ont été achetées au Canada. § Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement. # Fondé sur les moyennes des moindres carrés.				

Une étude de biodisponibilité comparative croisée en deux phases et à doses multiples a été menée à l'état d'équilibre chez des volontaires masculins en bonne santé. Les résultats obtenus chez les 16 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration de doses orales multiples (1 capsule à libération contrôlée à 300 mg administrée 1 fois par jour pendant 7 jours) de pms-DILTIAZEM CD (chlorhydrate de diltiazem) à 300 mg (Pharmascience Inc.) et d'une capsule de Cardizem[®] CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Nordic Laboratories, Inc.).

Diltiazem (1 capsule à 300 mg 1 fois par jour pendant 7 jours) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % (%) [#]
ASC _□ (ng•h/mL)	3 121 3 345 (38)	3 100 3 307 (36)	100,7	91,9 à 110,3
C _{max} (ng/mL)	206 220 (38)	200 214 (36)	102,7	92,8 à 113,8
C _{min} (ng/mL)	73,8 82,7 (47)	80,4 89,4 (46)	91,7	80,4 à 104,5
T _{max} [§] (h)	7,25 (40)	7,00 (65)		
* Capsules de pms-DILTIAZEM CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Pharmascience Inc.) [†] Les capsules de Cardizem [®] CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Nordic Laboratories, Inc.) ont été achetées au Canada. [§] Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement. [#] Fondé sur les moyennes des moindres carrés.				

Une étude de biodisponibilité comparative croisée en deux phases et à doses multiples a été menée à l'état d'équilibre chez des volontaires masculins en bonne santé. Les résultats obtenus chez les 16 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration de doses orales multiples (1 capsule à libération contrôlée à 120 mg administrée 1 fois par jour pendant 7 jours) de pms-DILTIAZEM CD (chlorhydrate de diltiazem) à 120 mg (Pharmascience Inc.) et d'une capsule de Cardizem® CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 120 mg (Marion Merrell Dow [Canada] Inc.).

Diltiazem (1 capsule à 120 mg 1 fois par jour pendant 7 jours) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Substance de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % (%) [#]
ASC _□ (ng•h/mL)	775 827 (34)	779 825 (33)	100	87,5 à 113,1
C _{max} (ng/mL)	55,0 58,3 (33)	55,8 58,4 (31)	99	85,4 à 113,8
C _{min} (ng/mL)	16,7 17,2 (50)	15,3 16,7 (42)	104	85,2 à 127,8
T _{max} [§] (h)	7,94 (42)	8,00 (62)		
* Capsules de pms-DILTIAZEM CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 120 mg (Pharmascience Inc.) † Les capsules de Cardizem® CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 120 mg (Marion Merrell Dow [Canada] Inc.) ont été achetées au Canada. § Exprimé sous forme de moyennes arithmétiques (CV %) seulement. # Fondé sur les moyennes des moindres carrés.				

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Angine

1. pms-DILTIAZEM CD est indiqué pour la prise en charge de l'angine stable chronique (angine associée à l'effort) sans signes de vasospasme chez les patients qui demeurent symptomatiques en dépit de doses adéquates de bêta-bloquants et/ou de nitrates organiques, ou qui ne peuvent tolérer ces agents.
2. pms-DILTIAZEM CD peut être essayé en combinaison avec des bêta-bloquants chez les patients souffrant d'angine stable chronique avec fonction ventriculaire normale. Lors de l'introduction de ce traitement concomitant, les patients doivent être surveillés de près (voir MISES EN GARDE).
3. Étant donné que l'innocuité et l'efficacité des capsules CD dans la prise en charge de l'angine instable ou vasospastique n'ont pas été corroborées, l'utilisation de cette préparation n'est pas recommandée pour ces indications.

Hypertension

pms-DILTIAZEM CD est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle faible à modérée. pms-DILTIAZEM CD doit normalement être utilisé chez les patients chez qui le traitement à l'aide de diurétiques ou de bêta-bloquants s'est avéré inefficace ou a été associé à des effets indésirables inacceptables.

pms-DILTIAZEM CD peut être essayé comme agent initial chez les patients chez qui l'utilisation de diurétiques et/ou de bêta-bloquants est contre-indiquée, ou chez les patients souffrant de problèmes médicaux chez qui ces médicaments causent souvent des effets indésirables graves.

L'innocuité de l'utilisation concomitante de diltiazem CD avec d'autres antihypertenseurs n'a pas été établie.

CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de diltiazem est contre-indiqué :

- chez les patients souffrant de la maladie du sinus, sauf en présence d'un stimulateur ventriculaire fonctionnel;
- chez les patients avec bloc AV au deuxième ou au troisième degré;
- chez les patients présentant une hypersensibilité connue au diltiazem;
- chez les patients souffrant d'hypotension grave (moins de 90 mm Hg systolique);
- chez les patients qui ont subi un infarctus du myocarde et présentent une insuffisance ventriculaire gauche qui se manifeste par une congestion pulmonaire;
- chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. Des malformations fœtales et des effets indésirables sur la grossesse ont été signalés chez les animaux.

Dans des études à dose répétée, une forte incidence de malformations de la colonne vertébrale était présente chez les petits de souris recevant plus de 50 mg/kg de chlorhydrate de diltiazem par voie orale. Pour les femmes qui allaitent, voir PRÉCAUTIONS.

Chez les petits de souris recevant une dose orale unique de 50 ou de 100 mg/kg le jour 12 de la gestation, l'incidence de fente palatine et de membres difformes était significativement plus élevée. Les malformations vertébrales étaient les plus prévalentes lors de l'administration du médicament le jour 9. Chez les rats, un taux de mortalité significativement plus élevé de fœtus était présent lors de l'administration orale de 200 et de 400 mg/kg les jours 9 à 14 de la gestation. Les études portant sur l'administration d'une dose orale unique à des rats ont révélé une incidence significative de malformations squelettiques chez les petits du groupe recevant 400 mg/kg le jour 11. Chez les lapins, toutes les mères gravides recevant 70 mg/kg oralement des jours 6 à 18 de la gestation ont fait une fausse couche; à 35 mg/kg, une hausse significative de malformations squelettiques a été relevée chez les petits (voir TOXICOLOGIE – Études sur la reproduction).

- En cas d'utilisation concomitante d'une perfusion de dantrolène

MISES EN GARDE

Conduction cardiaque

Le diltiazem prolonge les périodes réfractaires du nœud AV sans prolonger d'une manière significative le temps de recouvrement du nœud sinusal, sauf chez les patients souffrant de la maladie du sinus. Cet effet peut, rarement, entraîner des fréquences cardiaques anormalement lentes (particulièrement chez les patients souffrant de la maladie du sinus) ou un bloc AV au deuxième ou au troisième degré (6 patients sur 1 208 ou 0,5 %).

Un bloc AV au premier degré a été observé chez 5,8 % des patients recevant des capsules de diltiazem CD (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

L'administration concomitante de diltiazem et d'agents connus pour avoir un effet sur la conduction cardiaque (notamment les bêta-bloquants, les dérivés digitaliques ou l'amiodarone) peut entraîner des effets additifs sur la conduction cardiaque (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Insuffisance cardiaque congestive

Étant donné que le diltiazem a un effet inotrope négatif *in vitro* et qu'il affecte la conduction cardiaque, le médicament doit être administré uniquement avec prudence et sous une supervision médicale attentive aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive (voir aussi CONTRE-INDICATIONS).

Utilisation avec des bêta-bloquants

La combinaison de diltiazem et de bêta-bloquants impose la prudence car des effets additifs sur la fréquence cardiaque, la conduction AV, la tension artérielle ou la fonction ventriculaire gauche ont été observés chez certains patients. Une étroite surveillance médicale est recommandée.

En règle générale, le diltiazem ne doit pas être administré aux patients présentant une fonction ventriculaire gauche compromise pendant qu'ils prennent des bêta-bloquants. Cependant, dans des cas exceptionnels, lorsque l'utilisation concomitante est considérée essentielle selon le médecin, cette utilisation doit être entreprise progressivement dans un contexte hospitalier.

Le diltiazem n'offre aucune protection contre les dangers du retrait brusque de bêta-bloquants, et ce retrait doit être effectué par la réduction progressive de la dose de bêta-bloquant.

Hypotension

Étant donné que le diltiazem réduit la résistance vasculaire périphérique, des baisses de tension artérielle peuvent parfois provoquer une hypotension symptomatique. Chez les patients souffrant d'angine ou d'arythmies et prenant des antihypertenseurs, l'effet hypotensif supplémentaire du diltiazem doit être pris en compte.

Patients avec infarctus du myocarde

L'administration de diltiazem à libération immédiate à raison de 240 mg par jour, débutée 3 à 15 jours après un infarctus du myocarde, était associée à une augmentation des événements cardiaques chez des patients souffrant de congestion pulmonaire et à aucun effet général sur la mortalité. Bien qu'aucune étude portant sur les capsules de diltiazem SR ou diltiazem CD dans l'infarctus du myocarde aigu n'ait été signalée, leur administration peut avoir des effets semblables à ceux du diltiazem à libération immédiate dans l'infarctus du myocarde aigu.

Lésion hépatique aiguë

Des hausses significatives du taux de phosphatase alcaline, CPK, LDH, SGOT et SGPT, ainsi que des symptômes compatibles avec une lésion hépatique aiguë, ont été observés dans de rares cas. Ces réactions étaient réversibles à la cessation du traitement médicamenteux. Bien qu'une relation de cause à effet au diltiazem n'ait pas été établie dans tous les cas, une réaction d'hypersensibilité provoquée par le médicament est soupçonnée (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Comme pour tout médicament donné au cours de périodes prolongées, les paramètres de laboratoire doivent être surveillés à intervalles réguliers.

PRÉCAUTIONS

Événements dermatologiques

Les événements dermatologiques (voir EFFETS INDÉSIRABLES) peuvent être passagers et disparaître malgré la poursuite du traitement par le diltiazem. Dans certains cas, bien que peu fréquents, l'éruption cutanée a progressé pour faire place à un érythème polymorphe ou à une érythrodermie. Si la réaction cutanée persiste, il faut cesser l'administration du médicament.

Insuffisance hépatique ou rénale

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration du diltiazem à des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. En raison de l'importance du métabolisme du diltiazem par le foie, et de son excrétion par le rein et dans la bile, il est recommandé, chez les insuffisants hépatiques ou rénaux, de surveiller les paramètres de laboratoire relatifs à la fonction rénale ou hépatique et de procéder à l'augmentation progressive de la dose avec prudence (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Mères qui allaitent

Des rapports ont indiqué que le diltiazem est excrété dans le lait humain. D'après un cas particulier signalé avec le diltiazem par voie orale, les concentrations de diltiazem dans le lait maternel se rapprocheraient des taux 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.

Patients atteints de diabète

Une surveillance attentive est nécessaire pour détecter l'apparition éventuelle d'un diabète, ou chez les patients ayant déjà le diabète (de type 1 ou de type 2) à cause d'une augmentation de la glycémie.

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du diltiazem chez l'enfant n'ont pas été établies.

Utilisation chez les personnes âgées

Le diltiazem doit être administré prudemment aux patients âgés (de 65 ans et plus). L'incidence d'effets indésirables est d'environ 13 % plus élevée au sein de ce groupe. Les réactions indésirables qui surviennent le plus souvent sont les suivantes : œdème périphérique, bradycardie, palpitations, étourdissements, éruption cutanée et polyurie. Il est donc conseillé d'user de prudence lors de l'ajustement de la dose (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions médicamenteuses

En raison de l'effet additif possible, on conseille de faire preuve de prudence et d'ajuster la dose avec soin si les patients prennent pms-DILTIAZEM CD en association avec d'autres agents ayant un effet connu sur la contractilité et/ou la conduction cardiaques.

Système du cytochrome P450

Comme avec tous les médicaments, la prudence est de rigueur quand on traite des patients avec plusieurs médicaments. La biotransformation du diltiazem, un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), est principalement assurée par le CYP3A4, une isoenzyme du cytochrome P450. Le diltiazem est également un inhibiteur du CYP3A4 (modéré) et de la P-gp. La coadministration du diltiazem avec d'autres agents suivant la même voie de biotransformation, ou qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes, peut modifier la biodisponibilité du diltiazem ou de ces agents. Quand on commence ou arrête un traitement concomitant par diltiazem, il se peut qu'on doive ajuster la posologie des médicaments subissant des métabolismes similaires, en particulier ceux qui ont un coefficient thérapeutique faible, et surtout dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique, afin de maintenir des taux sanguins thérapeutiques optimaux.

Les médicaments connus comme étant des inhibiteurs du système cytochrome P450 comprennent : antifongiques azolés, cimétidine, cyclosporine, érythromycine, quinidine et warfarine.

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

Les médicaments connus comme étant biotransformés par le P450 comprennent : benzodiazépines, flécaïnide, imipramine, propafénone, terféfadine et théophylline.

Tableau 1 – Interactions avec des médicaments rapportées ou potentielles			
Agent	Réf	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique	T	↑ hémorragie	Étant donné le risque accru d'hémorragie attribuable à l'effet additif potentiel sur l'agrégation plaquettaire, il faut user de prudence au moment d'administrer l'acide acétylsalicylique conjointement avec le diltiazem.
Alpha-bloquants	T	↑ effet antihypertenseur	Le traitement concomitant par des alpha-bloquants peut produire ou aggraver l'hypotension. L'association du diltiazem avec un alpha-bloquant ne doit être envisagée qu'en présence d'une surveillance étroite de la tension artérielle.
Amiodarone, digoxine	EC	↑ bradycardie	On a signalé de graves anomalies de conduction notamment bloc cardiaque de

Tableau 1 – Interactions avec des médicaments rapportées ou potentielles			
Agent	Réf	Effet	Commentaire clinique
			divers degrés, arrêt sinusal et insuffisance de débit cardiaque mettant la vie du patient en danger, à la suite de l'administration concomitante de diltiazem et d'amiodarone. Ces médicaments peuvent également avoir un effet additif sur la conduction et la contractilité cardiaques. Une augmentation du risque de bradycardie est observée avec l'amiodarone. Il faut user de prudence lorsque ces médicaments sont combinés avec le diltiazem, en particulier chez les sujets âgés et à des doses élevées.
Anesthésiques	T	↑ dépression de la contractilité cardiaque	La dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme du cœur, ainsi que la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques peuvent être potentialisées par les bloqueurs calciques. En cas d'administration concomitante, l'ajustement de la dose d'anesthésiques et de bloqueurs calciques doit s'effectuer avec prudence.
Benzodiazépines (midazolam, triazolam)	EC	↑ concentrations plasmatiques de benzodiazépines	Le diltiazem augmente de façon significative les pics plasmatiques et la demi-vie d'élimination du triazolam et du midazolam. Il faut user de précautions spéciales (étroite surveillance médicale et/ou ajustement posologique) en prescrivant des benzodiazépines à action courte biotransformées par le CYP3A4 chez des patients prenant du diltiazem.
Bêta-bloquants	T, EC	Effet arythmogène ↑ exposition au propranolol	L'administration concomitante de diltiazem et d'agents qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques nécessite de la prudence à cause de troubles du rythme qu'elle peut entraîner, et exige une étroite surveillance médicale et un suivi par ECG, surtout au début du traitement. Une telle association peut avoir un effet synergique sur la fréquence cardiaque et la conduction sino-auriculaire ou AV ou sur la tension artérielle (entraînant p. ex. une bradycardie prononcée, un arrêt sinusal et une insuffisance cardiaque) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il peut être nécessaire de procéder à un ajustement posologique. Une étude effectuée auprès de cinq sujets normaux a montré que le

Tableau 1 – Interactions avec des médicaments rapportées ou potentielles			
Agent	Réf	Effet	Commentaire clinique
			diltiazem augmente d'environ 50 % la biodisponibilité du propranolol.
Carbamazépine	EC	↑ niveau de carbamazépine sérique	L'administration concomitante de diltiazem et de carbamazépine a produit des élévations de la concentration sérique de carbamazépine (hausse de 40 à 72 %), entraînant dans certains cas une toxicité. Les patients recevant ces médicaments de façon concomitante doivent donc être surveillés afin de pouvoir détecter toute interaction médicamenteuse possible, et il peut être nécessaire de procéder à des ajustements de la dose de carbamazépine et/ou de diltiazem.
Agents anti-H2 (cimétidine, ranitidine)	EC	↑ exposition à la cimétidine ou à la ranitidine	Dans une étude effectuée auprès de six volontaires sains, une élévation significative des pics plasmatiques du diltiazem (C_{max}) (58 %) et une augmentation de sa surface sous la courbe (ASC) (53 %) ont été observées après un traitement d'une semaine par la cimétidine à 1 200 mg par jour, et une dose orale unique de diltiazem de 60 mg. La ranitidine a produit des élévations moins marquées et non significatives. Les patients qui reçoivent déjà du diltiazem doivent être surveillés attentivement dans le but de détecter une modification de l'effet pharmacologique lors de l'instauration ou de l'interruption du traitement par la cimétidine. Il faudra peut-être ajuster la dose de diltiazem.
Corticostéroïdes (méthylprednisolone)	T	↑ concentrations plasmatiques de glycoprotéine-P	Inhibition de la biotransformation de la méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la glycoprotéine-P par le diltiazem. Par conséquent, il faut surveiller les patients si l'on instaure un traitement par la méthylprednisolone et un ajustement posologique peut être nécessaire.
Cyclosporine	EC	↓ concentration de cyclosporine dans des populations particulières	L'administration concomitante de diltiazem et de cyclosporine a produit une augmentation des concentrations de cyclosporine. Une interaction pharmacocinétique entre le diltiazem et la cyclosporine a été observée pendant des études portant sur des patients ayant reçu une transplantation rénale ou cardiaque. Une réduction de 15 à 48 % de la dose de

Tableau 1 – Interactions avec des médicaments rapportées ou potentielles			
Agent	Réf	Effet	Commentaire clinique
			cyclosporine a été nécessaire chez ces patients pour maintenir des concentrations de creux plasmatique de la cyclosporine semblables à celles qui avaient été observées avant l'ajout du diltiazem. Si ces produits doivent être administrés simultanément, on devra surveiller les concentrations de cyclosporine, en particulier quand on débutera, ajustera ou interrompra un traitement par le diltiazem. Il se peut qu'on doive ajuster à la baisse la dose de cyclosporine. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques de diltiazem n'a pas été évalué.
Dantrolène (perfusion)	EC	Effet de fibrillation ventriculaire observé chez les animaux	On a régulièrement observé une fibrillation ventriculaire létale chez les animaux lors de l'administration intraveineuse concomitante de vérapamil et de dantrolène. La combinaison d'un bloqueur calcique et du dantrolène est donc potentiellement dangereuse (voir CONTRE-INDICATIONS).
Digitaliques	EC	↑ concentration sérique de digoxine	Le diltiazem et les glucosides cardiotoniques peuvent avoir un effet additif en prolongeant la conduction AV. Dans des essais cliniques, l'administration simultanée de diltiazem et de digoxine a produit une augmentation des concentrations sériques de digoxine, avec prolongation de la conduction AV. Cette augmentation résulterait d'une diminution de la clairance rénale de la digoxine. Il est donc essentiel de surveiller attentivement les patients recevant un tel traitement d'association, en particulier s'ils sont atteints d'une insuffisance rénale. Dans ces cas, il peut être nécessaire d'ajuster à la baisse la dose de digoxine.
Inducteurs du CYP3A4 (p. ex., avasimibe, carbamazépine, phénytoïne, rifampine)	T	↓ concentration plasmatique du diltiazem	Il faut user de prudence au moment d'administrer le diltiazem conjointement avec des inducteurs du CYP3A4, et un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire pour maintenir l'efficacité du traitement. Par conséquent, la surveillance du traitement est nécessaire.
Lithium	T	↑ neurotoxicité	Augmentation du risque de neurotoxicité

Tableau 1 – Interactions avec des médicaments rapportées ou potentielles			
Agent	Réf	Effet	Commentaire clinique
		du lithium	entraînée par le lithium
Autres agents antiarythmiques	T	↑ effet antiarythmique	Puisque le diltiazem a des propriétés antiarythmiques, il n'est pas recommandé de le prescrire en même temps que d'autres agents antiarythmiques (le risque de voir augmenter les effets indésirables cardiaques est accru). Une telle combinaison ne doit être utilisée que sous une étroite surveillance clinique et par ECG.
Phénytoïne	C	↑ concentration plasmatique de phénytoïne	Lorsqu'il est administré conjointement avec la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration sérique de phénytoïne. Dans certains rapports spontanés, on a signalé une concentration deux ou trois fois plus élevée. Parmi les signes et les symptômes de toxicité de la phénytoïne, on compte un nystagmus, une ataxie, une dysarthrie, des tremblements, une hyperréflexie, une somnolence, un assoupissement, une léthargie, un trouble de l'élocution, une vision brouillée, des nausées et des vomissements. Il faut user de prudence au moment d'administrer le diltiazem conjointement avec la phénytoïne. Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de phénytoïne.
Rifampicine	EC	↓ concentrations plasmatiques de diltiazem	L'administration de diltiazem et de rifampicine a réduit de façon marquée les concentrations plasmatiques de diltiazem ainsi que son effet thérapeutique. Les patients doivent être surveillés de près lors de l'instauration ou de l'interruption d'un traitement par la rifampicine.
Dérivés nitrés à courte et à longue durée d'action	T	↑ effet vasodilatateur	On observe une augmentation des effets hypotenseurs et de la sensation de faiblesse (effets vasodilatateurs additifs) lorsque des dérivés nitrés sont administrés en concomitance avec des bloqueurs calciques. Chez les patients traités par des bloqueurs calciques, la prescription des dérivés nitrés ne doit s'effectuer que de manière graduelle à des doses incrémentielles, en raison d'effets hypotenseurs accrus.
Statines (lovastatine, pravastatine)	EC	↑ exposition à la lovastatine Aucun effet sur	Au cours d'une étude portant sur 10 sujets, l'administration concomitante de diltiazem et de lovastatine a donné lieu à une ASC et

Tableau 1 – Interactions avec des médicaments rapportées ou potentielles			
Agent	Réf	Effet	Commentaire clinique
		la pravastatine.	à une C _{max} moyennes de la lovastatine 3 à 4 fois plus élevées par rapport à l'administration de la lovastatine seule; aucune modification de l'ASC et de la C _{max} de la pravastatine n'a été observée lors de la prise concomitante de diltiazem. Par ailleurs, l'administration de lovastatine ou de pravastatine n'a pas eu d'effet significatif sur les concentrations plasmatiques de diltiazem.
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycine)	T	↑ concentration plasmatique du diltiazem	Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques du diltiazem. Par conséquent, il faut user de prudence au moment d'administrer le diltiazem conjointement avec ces agents, et la surveillance du traitement est nécessaire. Un ajustement approprié de la dose de diltiazem peut s'avérer nécessaire.
Théophylline	T	↑ effet antihypertenseur	Effets antihypertenseurs accrus.
Produits de contraste (radiographie)	T	↑ hypotension ↑ bradycardie ↑ troubles de la conduction cardiaque	Chez les patients traités avec le diltiazem, on peut observer une augmentation des effets cardiovasculaires de l'administration intraveineuse (bolus) d'un produit de contraste pour radiographie, comme une hypotension, une bradycardie et des troubles de la conduction cardiaque. Il faut se montrer particulièrement prudent chez les patients qui reçoivent le diltiazem conjointement avec un produit de contraste.

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

Antagonistes du calcium (vérapamil, nifédipine) : l'expérience clinique limitée laisse à penser que, dans certaines conditions graves qui ne répondent pas adéquatement au vérapamil ou à la nifédipine, l'administration de diltiazem avec l'un ou l'autre de ces médicaments peut être bénéfique.

Interactions avec des aliments

Alcool :

L'alcool peut avoir un effet hypotenseur. L'administration concomitante avec des agents antihypertenseurs, y compris le diltiazem, peut entraîner des effets additifs sur la tension artérielle et l'orthostatisme. Les patients doivent être avertis que l'alcool peut potentialiser les effets hypotenseurs du diltiazem, en particulier au début du traitement et à la suite d'une

augmentation posologique. Il faut user de prudence en passant d'une position assise ou couchée à la position debout, et les patients doivent aviser leur médecin s'ils éprouvent des étourdissements, des sensations ébrieuses, une syncope, de l'orthostatisme ou de la tachycardie.

Jus de pamplemousse :

Le jus de pamplemousse peut augmenter les concentrations plasmatiques de diltiazem administré par voie orale chez certains patients. Le mécanisme proposé est l'inhibition par certains composants du jus de pamplemousse du métabolisme de premier passage dépendant du CYP450 3A4 dans la paroi intestinale.

Les patients qui consomment régulièrement du pamplemousse ou du jus de pamplemousse doivent être surveillés en vue de détecter une augmentation des effets indésirables du diltiazem, comme des céphalées, des battements de cœur irréguliers, un œdème, un gain de poids inexplicable et des douleurs thoraciques. Il faut éviter de consommer des pamplemousses ou du jus de pamplemousse si l'on soupçonne une interaction.

Multivitamines avec minéraux :

Les produits contenant du calcium peuvent réduire l'efficacité des bloqueurs calciques en saturant les canaux calciques de calcium. Le chlorure de calcium a été utilisé pour traiter la toxicité aiguë grave due au vérapamil. Il est recommandé de surveiller l'efficacité du traitement par les bloqueurs calciques lors de l'administration concomitante avec des produits contenant du calcium.

Interactions avec des plantes médicinales

Aucune interaction avec les produits de phytothérapie n'a été établie.

Interactions avec des épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

EFFETS INDÉSIRABLES

DILTIAZEM EN CAPSULES À LIBÉRATION CONTRÔLÉE

Angine

L'innocuité du diltiazem à libération contrôlée (CD), administré à raison de doses pouvant atteindre 360 mg par jour, a été évaluée chez 365 patients atteints d'angine stable chronique traités dans le cadre d'essais cliniques contrôlés et ouverts. Des effets indésirables ont été rapportés chez 21,1 % des patients, et ont exigé l'abandon du traitement chez 2,2 % d'entre eux.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : bloc AV au premier degré (5,8 %), étourdissements (3,0 %), céphalées (3,0 %), asthénie (2,7 %), bradycardie (2,5 %) et angine de poitrine (1,6 %).

Le pourcentage suivant des effets indésirables, divisé par le système, a été signalé :

Système cardiovasculaire : bloc AV au premier degré (5,8 %), bradycardie (2,5 %), angine de poitrine (1,6 %), œdème périphérique (1,4 %), palpitations (1,1 %) et extrasystoles ventriculaires (0,8 %).

Système nerveux central : étourdissements (3,0 %), céphalées (3,0 %), asthénie (2,7 %), insomnie (1,1 %) et nervosité (0,8 %).

Gastro-intestinaux : nausées (1,4 %) et diarrhée (0,5 %).

Peau et phanères : éruption cutanée (0,8 %).

Autres : amblyopie (0,5 %).

Les effets indésirables suivants sont survenus avec une incidence de moins de 0,5 % dans les essais cliniques : bloc de branche, tachycardie ventriculaire, anomalie de l'ECG, extrasystoles supraventriculaires, douleur thoracique, syncope, hypotension orthostatique, paresthésie, tremblements, dépression, confusion mentale, impuissance, douleurs abdominales, constipation, troubles gastro-intestinaux, épistaxis, raideur de la nuque et myalgies.

Hypertension

Une évaluation de l'innocuité a été effectuée lors d'études contrôlées menées auprès de 378 patients hypertendus traités par le diltiazem à libération contrôlée (CD) à raison de doses pouvant atteindre 360 mg par jour. Des effets indésirables ont été rapportés chez 30,7 % des patients, et ont exigé l'abandon du traitement chez 2,1 % d'entre eux.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : céphalées (8,7 %), œdème (4,0 %), bradycardie (3,7 %), étourdissements (3,4 %), anomalie de l'ECG (2,9 %), asthénie (2,6 %) et bloc AV au premier degré (2,1 %).

Le pourcentage suivant des effets indésirables, divisé par le système, a été signalé :

Troubles sanguins et lymphatiques : leucopénie (1,1 %).

Système cardiovasculaire : œdème périphérique (4,0 %), bradycardie (3,7 %), anomalies de l'ECG (2,9 %), bloc AV au premier degré (2,1 %), arythmie (1,6 %), vasodilatation (bouffées de chaleur) (1,6 %), bloc de branche (0,8 %), cardiomégalie (0,5 %) et hypotension (0,5 %).

Gastro-intestinaux : constipation (1,3 %), dyspepsie (1,3 %) et diarrhée (0,6 %).

Investigations : augmentation du taux d'ALT (0,8 %).

Système nerveux central et troubles psychiatriques : céphalées (8,7 %), étourdissements (3,4 %), asthénie (2,6 %), somnolence (1,3 %), nervosité (1,1 %).

Troubles rénaux et urinaires : nycturie (0,5 %).

Les effets indésirables suivants sont survenus avec une incidence de moins de 0,5 % dans les essais cliniques : souffle systolique, extrasystoles supraventriculaires, migraine, tachycardie, augmentation de l'appétit, prise de poids, albuminurie, bilirubinémie, hyperuricémie, soif, insomnie, vertiges, nausées, prurit, éruption cutanée, transpiration accrue, polyurie, amblyopie, acouphène, et élévations du taux de créatine kinase, de phosphatase alcaline et d'AST.

Profil d'innocuité général du diltiazem

Dans les essais cliniques sur le diltiazem en comprimés, le diltiazem SR en capsules et le diltiazem CD en capsules impliquant plus de 3 300 patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient : céphalées (4,6 %), œdème (4,6 %), étourdissements (3,5 %), asthénie (2,7 %), bloc AV au premier degré (2,4 %), bradycardie (1,7 %), bouffées de chaleur (1,5 %), nausées (1,4 %), éruption cutanée (1,2 %) et dyspepsie (1,0 %).

En outre, les événements suivants ont été rapportés avec une fréquence de moins de 1,0 %.

Système cardiovasculaire : angine, arythmie, bloc de branche, tachycardie, extrasystoles ventriculaires, insuffisance cardiaque congestive, syncope, palpitations, bloc auriculo-ventriculaire (au deuxième ou troisième degré), hypotension et anomalies de l'ECG.

Peau et phanères : pétéchies, prurit, photosensibilité, urticaire.

Troubles oculaires : amblyopie, irritation des yeux.

Troubles gastro-intestinaux : anorexie, diarrhée, dysgueusie, dyspepsie, vomissements, gain de poids, soif, constipation.

Troubles généraux et aspect du site d'administration : malaise (signalé comme une réaction indésirable courante), douleur ostéo-articulaire.

Investigations : élévations légères du taux d'AST, de d'ALT, de LDH et de phosphatase alcaline (voir MISES EN GARDE), augmentation du taux de créatine phosphokinase.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, hyperuricémie.

Système nerveux central et troubles psychiatriques : amnésie, dépression, troubles de la marche, nervosité, somnolence, hallucinations, paresthésies, changement de personnalité, acouphène, tremblements, rêves anormaux et insomnie.

Troubles rénaux et urinaires : nycturie, polyurie.

Troubles respiratoires, thoraciques, et médiastinaux : dyspnée, épistaxis, congestion nasale.

Troubles de la fonction et de l'identité sexuelle : impuissance, difficultés sexuelles.

Troubles vasculaires : hypotension orthostatique

Pharmacovigilance :

La pharmacovigilance a mis en évidence des cas peu fréquents des effets suivants chez les patients prenant du diltiazem : bloc sino-auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, pustulose exanthématique aiguë généralisée, réactions allergiques, alopecie, hyperglycémie, diabète (nouvelle apparition), aggravation d'un diabète existant (de type 1 ou 2), œdème de Quincke, asystolie, érythème polymorphe (y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique), dermatite exfoliative (voir PRÉCAUTIONS), symptômes extrapyramidaux, symptômes extrapyramidaux, érythème occasionnellement desquamatif avec ou sans fièvre, hyperplasie gingivale, gynécomastie, anémie hémolytique, décollement de la rétine, hépatite, augmentation du temps de saignement, leucopénie, changements d'humeur (y compris dépression), myopathie, photosensibilité (y compris kératose lichénoïde des parties de la peau exposées au soleil), purpura, rétinopathie, transpiration et thrombocytopénie. Des cas isolés d'œdème de Quincke ont été rapportés. L'œdème de Quincke peut être accompagné de difficultés respiratoires. En outre, des événements tels que l'infarctus du myocarde ont été observés qui ne sont pas faciles à distinguer de l'histoire naturelle de la maladie chez ces patients. Un certain nombre de cas bien documentés d'éruption cutanée généralisée, caractérisée par une vascularite leucocytoclasique, ont été rapportés. Toutefois, une relation de cause à effet définitif entre ces événements et la thérapie par le diltiazem doit encore être établie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On a signalé des cas de surdose de diltiazem dans des quantités variant entre < 1 g et 18 g. La plupart des cas de dénouement fatal comportaient l'ingestion de médicaments multiples.

Pour traiter une surdose présumée,
communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

Les événements observés à la suite d'une surdose de diltiazem comprenaient la bradycardie, l'hypotension, le bloc cardiaque et l'insuffisance cardiaque. La plupart des rapports de surdosage ont décrit des mesures médicales de soutien et/ou une pharmacothérapie. La bradycardie a souvent répondu favorablement à l'atropine, comme c'était le cas du bloc cardiaque, même si la stimulation électrique du cœur était aussi fréquemment utilisée pour traiter le bloc cardiaque. Des liquides et des vasopresseurs ont été administrés pour maintenir la tension artérielle et, dans les cas d'insuffisance cardiaque, on administrait des agents inotropes. De plus, certains patients ont reçu un traitement par ventilation assistée, lavage gastrique, charbon activé et calcium par voie intraveineuse.

L'efficacité de l'administration du calcium par voie intraveineuse afin d'inhiber les effets pharmacologiques d'un surdosage par le diltiazem n'a pas été constante. Dans quelques cas rapportés, un surdosage par des bloqueurs calciques a provoqué une hypotension et une bradycardie qui étaient initialement réfractaires à l'atropine, mais qui ont commencé à mieux

réagir à l'atropine une fois que les patients ont reçu du calcium par voie intraveineuse. Dans certains cas, le calcium a été administré par voie intraveineuse (1 g de chlorure de calcium ou 3 g de gluconate de calcium) en cinq minutes, puis toutes les 10 à 20 minutes au besoin. Le gluconate de calcium a aussi été administré en perfusion continue à raison de 2 g/h pendant 10 heures. Des perfusions de calcium pendant 24 heures ou plus peuvent être requises. Il faut surveiller les patients à la recherche de signes d'hypercalcémie.

En cas de surdosage ou de réponse exagérée, il faut recourir à des mesures de soutien appropriées en plus du lavage gastrique. Des données limitées indiquent que la plasmaphérese ou l'hémo perfusion de charbon pourraient accélérer l'élimination du diltiazem. Les mesures suivantes peuvent être envisagées :

Bradycardie

Administrer de l'atropine. En l'absence de réponse au blocage vagal, administrer de l'isoprotérénol avec prudence.

Bloc AV à degré élevé

Traiter comme dans le cas de la bradycardie ci-dessus. Le bloc AV à degré élevé fixe doit être traité par stimulation électrique du cœur.

Insuffisance cardiaque

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

Hypotension

Administrer des liquides et des vasopresseurs (p. ex., dopamine ou noradrénaline).

Le traitement réel et la posologie devraient dépendre de la gravité de la situation clinique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Angine

Pour le traitement de l'angine, les posologies doivent être ajustées en fonction des besoins de chaque patient, en commençant par une posologie comprise entre 120 mg et 180 mg une fois par jour. Chaque patient peut répondre à des posologies supérieures pouvant atteindre 360 mg une fois par jour. Si nécessaire, l'ajustement doit être effectué sur une période de 7 à 14 jours.

Les patients dont l'état est maîtrisé avec le diltiazem seul ou en association avec d'autres médicaments peuvent passer sans danger à pms-DILTIAZEM CD en capsules à raison de la dose quotidienne totale équivalente la plus proche. Par la suite, il peut être nécessaire d'ajuster les doses à la hausse ou à la baisse, ce qui doit se faire en tenant compte de l'état clinique du patient. L'expérience concernant les doses supérieures à 360 mg est limitée, mais l'incidence des effets

indésirables augmente en fonction de la dose; la corrélation avec la dose est la plus importante avec le bloc AV du premier degré, les étourdissements et la bradycardie sinusale. Par conséquent, les doses supérieures à 360 mg ne sont pas recommandées.

Hypertension

La posologie doit être personnalisée en fonction de la tolérance du patient et de sa réponse à pms-DILTIAZEM CD en capsules. En monothérapie, les posologies initiales habituelles sont de 180 à 240 mg une fois par jour, bien que certains patients puissent répondre à une posologie de 120 mg une fois par jour. L'effet antihypertensif maximal est généralement observé après un traitement d'environ deux à quatre semaines; par conséquent, les ajustements posologiques doivent être prévus en conséquence. La gamme posologique habituelle étudiée lors des essais cliniques était comprise entre 240 et 360 mg une fois par jour.

Une dose quotidienne maximale de 360 mg ne doit pas être dépassée.

Il se peut qu'il faille ajuster la posologie de pms-DILTIAZEM CD ou des antihypertenseurs concomitants lorsque ces agents sont pris en concomitance. Voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS au sujet de l'emploi concomitant aux bêta-bloquants.

Les patients hypertendus dont l'état est maîtrisé avec diltiazem SR seul ou en association avec d'autres antihypertenseurs peuvent passer sans danger à pms-DILTIAZEM CD à raison de la même dose quotidienne totale. Par la suite, il peut être nécessaire d'ajuster les doses à la hausse ou à la baisse, ce qui doit se faire en tenant compte de l'état clinique du patient.

Utilisation chez les personnes âgées

La pharmacocinétique du diltiazem chez des patients âgés n'a pas été complètement élucidée. Les résultats préliminaires chez les patients âgés (plus de 65 ans) laissent envisager qu'une dose plus faible peut être nécessaire dans ce groupe d'âge (voir PRÉCAUTIONS).

Peu de données concernent les exigences posologiques pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. Si le diltiazem doit être administré à ces patients, la posologie doit être ajustée avec prudence et de manière graduelle, en tenant compte de la tolérance et de la réponse du patient (voir PRÉCAUTIONS).

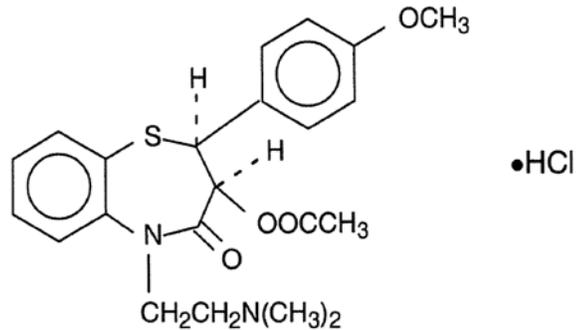
pms-DILTIAZEM CD en capsules ne devrait pas être mâché ou écrasé.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Le nom chimique du chlorhydrate de diltiazem est le suivant : 1,5-benzothiazépin-4(5H)-one, 3-(acétyloxy)-5-[2-(diméthylamino)éthyl]-2,3-dihydro-2-(4-méthoxyphényl)-monochlorhydrate, (+)-cis-.

Structure chimique :



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

Poids moléculaire : 450,98

Description :

Le composé est une substance ou poudre cristalline blanche au goût amer. Le diltiazem est considéré comme étant librement soluble dans l'eau, le méthanol ou le chloroforme, et légèrement soluble dans l'éthanol absolu et à peine soluble dans le benzène.

Composition

pms-DILTIAZEM CD (une fois par jour) en capsules : en plus du chlorhydrate de diltiazem, chaque capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, méthylcellulose, tributylcitrate, polysorbate 80, talc et Eudragit. L'enveloppe de la capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : gélatine, dioxyde de titane, FD&C bleu n° 1 et oxyde de fer noir (300 mg seulement).

Recommandations de conservation

Conserver à une température ambiante comprise entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F). Protéger les emballages en doses unitaires de l'humidité et de la lumière.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

pms-DILTIAZEM CD (une fois par jour) en capsules

Les capsules pms-DILTIAZEM CD à 120 mg sont en gélatine dure n° 1 avec un corps turquoise clair et une coiffe turquoise clair, et portent l'inscription APO 120. Chaque capsule contient 120 mg de chlorhydrate de diltiazem. Offert en flacons de 100 et 500 capsules.

Les capsules pms-DILTIAZEM CD à 180 mg sont en gélatine dure n° 1 avec un corps turquoise clair et une coiffe bleu clair, et portent l'inscription APO 180. Chaque capsule contient 180 mg de chlorhydrate de diltiazem. Offert en flacons de 100 et 500 capsules.

Les capsules pms-DILTIAZEM CD à 240 mg sont en gélatine dure n° 0 avec un corps bleu clair et une coiffe bleu clair, et portent l'inscription APO 240. Chaque capsule contient 240 mg de chlorhydrate de diltiazem. Offert en flacons de 100 et 500 capsules.

Les capsules pms-DILTIAZEM CD à 300 mg sont allongées, en gélatine dure n° 0 avec un corps gris clair et une coiffe bleu clair, et portent l'inscription APO 300. Chaque capsule contient 300 mg de chlorhydrate de diltiazem. Offert en flacons de 100 et 500 capsules.

PHARMACOLOGIE

Observations *in vitro*

Le travail expérimental initial a révélé que le diltiazem était un vasodilatateur coronarien et périphérique. Le travail subséquent a confirmé que l'effet de relaxation des muscles lisses ainsi que l'effet inotrope négatif du diltiazem découlaient de la capacité du médicament de bloquer le couplage excitation-contraction en inhibant la conduction des canaux calciques lents. Dans une étude de bain musculaire avec segments isolés d'artère coronaire humaine obtenus lors de la greffe cardiaque, le diltiazem a produit une relaxation presque complète des segments contractés par le potassium.

Des études sur différents modèles expérimentaux ont confirmé l'effet inotrope négatif du diltiazem. À faibles doses ($1,1 \times 10^{-7}$ M), le diltiazem a causé une réduction de la force contractile du muscle papillaire du cochon d'Inde sans aucun effet démontrable sur le potentiel d'action. Cependant, à concentrations plus élevées ($1,1 \times 10^{-5}$ M), on a pu observer une diminution de la tension contractile aussi bien qu'une baisse du dp/dt maximum.

Des études effectuées sur des cœurs de rats perfusés isolés ont montré que le diltiazem (10^{-6} M) diminue la contractilité sans affecter la durée du potentiel d'action ni le potentiel de la membrane au repos. Plusieurs modèles expérimentaux ont montré que la concentration de diltiazem nécessaire à l'obtention de la décontraction des muscles lisses et à la vasodilatation est significativement inférieure à la concentration requise pour produire un effet inotrope négatif.

Observations in vivo

Les expériences chez les modèles de chiens à poitrine ouverte aussi bien que fermée indiquent que le diltiazem accroît le flux sanguin coronarien et réduit la résistance vasculaire coronarienne. Le diltiazem intraveineux (100 mcg/kg) a accru de 90 % le flux sanguin coronarien avec un effet prédominant sur les grosses artères coronaires et les artères collatérales. Une augmentation du flux sanguin coronarien a également été observée après l'administration de diltiazem dans la région épicaudique aussi bien que sous-endocardique dans les modèles ischémiques et non ischémiques. On a également observé une baisse liée à la dose de la pression aortique moyenne et de la résistance vasculaire systémique avec une augmentation du débit systolique et du débit cardiaque. Aucun changement significatif n'a été relevé dans les déterminants de la fonction du VG tels que la tension en fin de diastole du ventricule gauche ou le dP/dT du VG. La réduction de la tension artérielle qui est observée avec le diltiazem est attribuable à un effet vasodilatatoire direct sur les vaisseaux sanguins et elle n'est pas opérée par le blocage sympathique des alpha-récepteurs, la stimulation des bêta-récepteurs ou le blocage ganglionnaire. Il a été montré que le diltiazem inhibe les réponses vasopressives provoquées par la norépinéphrine et l'angiotensine II.

Dans des études animales, l'effet inotrope négatif du diltiazem semble compensé par sa capacité de diminuer la postcharge et de provoquer une légère réponse adrénérique réflexe.

Pharmacocinétique

On a évalué l'effet du diltiazem sur les paramètres pharmacocinétiques de la phénytoïne chez les rats. Les animaux ont reçu la phénytoïne seule, à raison de 20 mg/kg par voie intrapéritonéale, ou conjointement avec le diltiazem à raison de 5 mg/kg par voie intrapéritonéale. Des échantillons de plasma ont par la suite été prélevés à des intervalles réguliers. Dans cette étude, le diltiazem a entraîné une hausse significative ($p < 0,05$) de l'ASC (4 fois), de la Cmax (2 fois) et de la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$: de 1,1 h à 2,0 h) de la phénytoïne chez les rats.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Voie d'administration	Animal	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)	DL ₅₀ Limites de confiance à 95 % (mg/kg)
orale	Souris	M et F	415 à 700	(343 à 736)
	Rats	M et F	560 à 810	(505 à 1 004)
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 sont apparus rapidement et la toxicité comprenait la réduction de l'activité spontanée, la ptose, l'horripilation, l'ataxie, la perte de tonus musculaire et la perte du réflexe de redressement. L'autopsie macroscopique des animaux morts, aussi bien que des survivants, n'a révélé aucune anomalie.

La tolérance a été évaluée chez les lapins et les chiens. Les chiens ont reçu des doses orales de 12,5, 25, 50 ou 100 mg/kg. Une ataxie, une désorientation, une activité réduite, une diurèse et une mydriase ont été observées à 25 mg/kg. Une sédation lourde et un vomissement ont également été observés à 50 mg/kg. À la dose de 100 mg/kg, des convulsions sont survenues et un des deux animaux est mort. Les lapins ont reçu 100, 200, 300 et 400 mg/kg. Les principaux symptômes étaient la baisse d'activité, l'augmentation de la respiration, la salivation et l'opisthotonos. Un des deux lapins est mort à 300 mg/kg, et les deux lapins du groupe de 400 mg/kg sont morts.

Toxicité subaiguë

Chez les rats, des doses orales de 10, 20, 50, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour de diltiazem ont été administrées pendant 28 ou 30 jours. Le poids relatif du foie d'animaux recevant 250 et 500 mg/kg/jour a augmenté. Un examen microscopique a révélé une dégénérescence liée au médicament des cellules hépatiques et rénales au sein du groupe à la dose la plus élevée.

Lorsque le médicament a été administré aux rats par voie intrapéritonéale à 25 mg/kg/jour pendant 30 jours, une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales a été observée. Une dégénérescence maculaire hyaloïde du cœur a également été observée chez 50 % des rats de cette étude.

Des études subaiguës de 30 jours chez les chiens ont révélé une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales lors de l'administration de diltiazem à des doses de 25 mg/kg/jour par voie orale et 5 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Deux chiens sur cinq recevant la dose de 50 mg/kg/jour par voie orale sont morts.

Toxicité chronique/cancérogénicité

Chez les souris, le diltiazem a été administré à des doses de 5, 15 ou 30 mg/kg/jour pendant une période de 21 mois chez les femelles. Les mâles ont été retirés de l'étude à 20 mois en raison d'un taux de survie plus faible. L'examen macroscopique et histopathologique n'a révélé aucune augmentation (liée au traitement) de l'incidence de lésions néoplasiques ou d'autres lésions toxiques.

Les rats ont reçu 6,25, 25 ou 100 mg/kg/jour de diltiazem pendant 24 mois. Un groupe supplémentaire a reçu 200 mg/kg pendant 12 mois. Le traitement a été interrompu à 23 mois chez les femelles recevant 100 mg/kg en raison de la faible survie. Les femelles présentaient un gain pondéral supérieur à 100 et 200 mg/kg; la consommation d'aliments était accrue chez les deux sexes à ces niveaux posologiques. Les données sur le poids des organes ont révélé une augmentation significative du poids du foie pour les rats des deux sexes à qui l'on a administré

200 mg/kg. L'évaluation microscopique a révélé des signes de vacuolisation cytoplasmique hépatique liée à la dose chez des rats traités par des doses de 100 et de 200 mg/kg/jour et tués à 12 mois. Des observations similaires ont été faites à 24 mois chez des animaux témoins et traités. Aucune augmentation de l'incidence de lésions néoplasiques ou autres lésions toxiques n'a été observée chez les rats traités par le diltiazem.

Le diltiazem a été administré oralement à des chiens pendant 12 mois à des doses de 5, 10 et 20 mg/kg/jour. Une suppression liée à la dose du gain de poids corporel a été relevée après 6 mois.

Mutagénicité

Aucun changement mutagène n'a été observé dans le test de recombinaison et deux essais de mutagénicité inverse d'Ames.

ÉTUDES SURE LA REPRODUCTION

Résultats chez les souris

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
Orale	10, 25, 50, 100, 200, 400	Jours 7 à 12	Incidence élevée de malformations de la colonne vertébrale lorsque plus de 50 mg/kg ont été administrés.
Orale	Doses uniques de 12,5, 25, 50, 100, 200	Un des jours 7 à 14	La fente palatine et les malformations des membres ou du tronc étaient significativement plus élevées lorsque 50 ou 100 mg/kg étaient administrés au jour 12. La plus haute prévalence de malformations vertébrales était observée à l'administration de 50 ou de 100 mg/kg au jour 9.
Intra-péritonéale	0,2, 3,1, 6,3, 12,5, 25	Jours 7 à 12	La mortalité fœtale était grandement accrue lorsqu'une dose de 12,5 mg/kg ou plus était administrée. Aucun effet tératogène n'a été démontré.
Intra-péritonéale	Doses uniques de 3,1, 6,3, 12,5, 25, 50	Un des jours 5 à 16	Brachydactylie et hématome aux membres lors de l'administration de 50 mg/kg au jour 13. Des malformations de la colonne vertébrale, du niveau thoracique au

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
			niveau coccygien, et des malformations des côtes ont été observées lorsqu'une dose de 25 mg/kg ou plus était administrée au jour 9.

Résultats chez les rats

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
Orale	10, 50, 100, 200, 400	Jours 9 à 14	Aucun effet tératogène. Taux élevé de mortalité chez les fœtus lors de l'administration des doses de 200 et de 400 mg/kg.
Orale	10, 30, 100	Jours 6 à 15	Aucun effet tératogène.
Orale	Doses uniques de 300, 400, 600	Un des jours 9 à 14	Incidence significative de malformations squelettiques touchant les vertèbres et les sternèbres lors de l'administration de 400 mg/kg au jour 11. Un œdème général, une queue courte ou absente ont été observés lors de l'administration de 600 mg/kg au jour 12.
Intra-péritonéale	0,2, 2,0, 20, 40, 80	Jours 9 à 14	Une brachydactylie et un hématome de la patte avant et de la queue, ainsi qu'un taux élevé de mortalité fœtale ont été observés lors de l'administration de 80 mg/kg.
Intra-péritonéale	80	Jours 9 à 11	Anomalies vertébrales.
Intra-péritonéale	80	Jours 12 à 14	Brachydactylie, hématome de la patte avant et difformités de la queue, ainsi que taux élevé de mortalité fœtale.
Intra-péritonéale	Dose unique de 80	Un des jours 9 à 14	La mortalité fœtale a augmenté au jour 11, a atteint 100 % au jour 12 et a diminué par la suite. L'administration de la dose de 80 mg/kg aux jours 13 et 14 a provoqué des difformités des membres et de la queue. L'administration de la dose de 80 mg/kg au jour 11 a provoqué des

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
			difformités de la colonne vertébrale.
	Dose unique de 40	Un des jours 11 à 14	Aucun effet tératogène.

Résultats chez les lapins

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
Orale	17,5, 35, 70	Jours 6 à 8	L'administration de 35 mg/kg a produit une augmentation significative des malformations squelettiques. Toutes les mères enceintes ont avorté entre les jours 21 et 25 de la gestation lors de l'administration de 70 mg/kg.
Intra-péritonéale	6,3, 12,5, 25	Jours 7 à 16	La mortalité foetale a considérablement augmenté à 12,5 mg/kg et a atteint 100 % à 25 mg/kg. L'administration de 12,5 mg/kg a provoqué des défauts du squelette et des malformations externes. Leur incidence n'était pas statistiquement significative en raison du faible nombre de fœtus survivants.

Dans des études de fécondité, des rates ont reçu des doses de 12,5, 25, 50 et 100 mg/kg par voie orale. On a observé, au sein du groupe de 100 mg/kg, une réduction du nombre montrant un accouplement positif. Cependant, les taux globaux de grossesse et le temps moyen pré-coïtal étaient comparables.

Dans des études péri et postnatales, des rates ont reçu du diltiazem à des doses de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour à partir du jour 14 de la gestation jusqu'au jour 21 après l'accouchement. Le diltiazem était associé à une réduction des poids individuels en phase initiale et des taux de survie des petits. Une dystocie était évidente à 100 mg/kg/jour. Les malformations de la langue et de la rétine étaient plus fréquentes chez les petits du groupe 30 et 100 mg/kg/jour.

BIBLIOGRAPHIE

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. Andre-Fouet X, Viallet M, Gayet C, *et al.* Diltiazem versus propranolol: a randomized trial in unstable angina. *Circulation* 1981; 64 (Suppl): IV-293.
3. Bourassa MG, Cote P, Theroux P, *et al.* Hemodynamic and coronary flow following diltiazem administration in anesthetized dogs and humans. *Chest* 1980; 78 (Suppl): 224-230.
4. Cassagnes J, Lamaison O, Palcoux MC, *et al.* Traitement du syndrome de menace par le diltiazem. *Thérapie* 1980; 35: 465-473.
5. Eimer M et Carter BL. Elevated serum carbamazepine concentrations following diltiazem initiation. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1987; 21:340-342.
6. Feldman RL, Pepine CJ, Whittle J, Conti CR. 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; 59:615-623.
8. Hossack KF, Bruce RA, Ritterman JB, *et al.* Divergent effects of diltiazem in patients with exertional angina. *Am J Cardiol* 1982; 49: 538-546.
9. Hossack KF, Pool PE, Steele P, *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. Marion Laboratories. Cardizem Tablets and Cardizem SR (diltiazem HCl). Physician's Desk Reference. Barnhart ER (Publ.). Medical Economics Co. Inc., Oradell, NJ 1990; Edition 44: 1259-1262.
13. Jacobs MB. Diltiazem and akathisia. *Ann Int Med* 1983;99:794-795.
14. Josephson MA, *et al.* Hemodynamic and metabolic effects of diltiazem during coronary

sinus pacing with particular reference to left ventricular ejection fraction.
Am J Cardiol 1985;55:286-290.

15. 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.
16. Moser M, *et al.* Comparative effects of diltiazem and hydrochlorothiazide in blacks with systemic hypertension. Am J Cardiol 1985;56(16):101H-104H.
17. 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.
18. 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.
19. Pool PE, Seagren SC. Long-term efficacy of diltiazem in chronic stable angina associated with atherosclerosis: effect on treadmill exercise. Am J Cardiol 1982; 49: 573-577.
20. Pool PE, *et al.* Diltiazem as monotherapy for systemic hypertension: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. Am J Cardiol 1986; 57: 212-217.
21. Rameis H, Magometschnigg D, Ganzinger U. The diltiazem-digoxin interaction. Clin Pharmacol Ther 1984;36: 183-189.
22. Reboud JP. Accidents au cours de l'association diltiazem bêta-bloquants. Presse médicale 1984;13:1396.
23. Strauss WE, McIntyre KM, Parisi AF, Shapiro W. 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.
24. Summary Basis of Approval FDA-NDA-18602 (Cardizem).
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, Theroux P, Waters DD, *et al.* A prospective randomized study of propranolol versus diltiazem in patients with unstable angina. Am J Cardiol 1982; 49: 896.
28. Valantine H, *et al.* Cost containment: coadministration of diltiazem with cyclosporine after heart transplantation. J Heart Lung Transplantation 1992; 11: 1-7.

29. Waters DD, Theroux P, Szlachcic J, Dauwe F. Provocative testing with ergonovine to assess efficacy of treatment with nifedipine, diltiazem, and verapamil in variant angina. *Am J Cardiol* 1981; 48: 123-130.
30. Weir MR, *et al.* Sustained-release diltiazem compared with atenolol monotherapy for mild to moderate systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 361-411.
31. Winship LC, *et al.* The effect of ranitidine and cimetidine on single-dose diltiazem pharmacokinetics. *Pharmacotherapy* 1985; 5: 16-19.
32. Zawada ET, *et al.* Renal-metabolic consequences of antihypertensive therapy with diltiazem versus hydrochlorothiazide. *Miner Electrolyte Metab* 1987;13(2):72-77.
33. Zelis RF, Kinney EL. The pharmacokinetics of diltiazem in healthy American men. *Am J Cardiol* 1982; 49: 529-532.
34. Monographie de CARDIZEM[®] CR (chlorhydrate de diltiazem) en capsules à libération contrôlée à prendre une fois par jour, Valeant Canada LP. N^o de contrôle : 187782. Date de révision : 18 decembre 2015.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}pms-DILTIAZEM CD

Capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée (une fois par jour) – Norme Maison 120, 180, 240 et 300 mg

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre pms-DILTIAZEM CD et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de pms-DILTIAZEM CD. Parlez à votre médecin, infirmière ou pharmacien de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de pms-DILTIAZEM CD.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

pms-DILTIAZEM CD est utilisé pour :

- la prise en charge de l'**angine de poitrine** associée à l'effort (douleur thoracique);
- le traitement de l'**hypertension** légère ou modérée.

pms-DILTIAZEM CD doit normalement être utilisé chez les patients traités par d'autres médicaments servant à diminuer la tension artérielle qui se sont révélés inefficaces ou qui sont associés à des effets secondaires inacceptables.

Les effets de ce médicament :

pms-DILTIAZEM CD appartient au groupe de médicaments nommé « bloqueurs calciques » ou « antagonistes du calcium ».

pms-DILTIAZEM CD dilate les artères, ce qui fait baisser la tension artérielle.

pms-DILTIAZEM CD réduit la quantité d'oxygène dont le muscle cardiaque a besoin, ce qui permet de soulager la douleur thoracique.

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

Vous ne devez pas utiliser pms-DILTIAZEM CD si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez une allergie connue au diltiazem ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux;
- vous avez une tension artérielle très basse (tension systolique inférieure à 90 mm Hg);
- vous présentez des troubles du rythme cardiaque en l'absence d'un stimulateur cardiaque;
- vous présentez une insuffisance cardiaque grave accompagnée de liquide dans les poumons;
- vous prenez un médicament appelé « dantrolène », servant à soulager les spasmes musculaires violents ou une forte fièvre.

L'ingrédient médicamenteux est :

Chlorhydrate de diltiazem

Les ingrédients non médicinaux sont :

Cellulose microcristalline, méthylcellulose, tributylcitrate, polysorbate 80, talc et Eudragit. L'enveloppe de la capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : gélatine, dioxyde de titane, FD&C bleu no 1 et oxyde de fer noir (300 mg seulement).

Les formes posologiques sont :

Capsules : 120 mg, 180 mg, 240 mg et 300 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre pms-DILTIAZEM CD, vous devez parler à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous avez une tension artérielle très basse;
- vous avez déjà eu une réaction indésirable ou inhabituelle à un médicament contenant du diltiazem;
- vous êtes atteint d'une maladie cardiaque, hépatique ou rénale;
- votre glycémie est élevée ou si vous êtes atteint de diabète;
- vous êtes âgé de 65 ans ou plus.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Comme c'est le cas pour la plupart des médicaments, des interactions avec d'autres médicaments peuvent se produire. Informez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments qui vous ont été prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine parallèle.

Il peut être nécessaire de surveiller plus étroitement votre dose ou votre état si vous prenez d'autres médicaments.

Les médicaments qui peuvent interagir avec pms-DILTIAZEM CD sont les suivants :

- les médicaments antifongiques dont le nom se termine par le suffixe « azole »;
- les médicaments qui servent à maîtriser le système immunitaire, comme la cyclosporine;
- certains antibiotiques, comme l'érythromycine et la rifampine, ne doivent pas être pris avec pms-DILTIAZEM CD. En cas de doute, consultez votre pharmacien;
- les somnifères, comme les benzodiazépines (midazolam, triazolam);
- d'autres médicaments pour maîtriser la tension artérielle; les alpha-bloquants, les bêta-bloquants;
- les médicaments pour le cœur : l'amiodarone, la digoxine, les dérivés digitaliques, le flécaïnide, la nifédipine, la propafénone, la quinidine, le vérapamil;
- les anesthésiques;

- le lithium et l'imipramine utilisés pour le traitement de certains types de maladies mentales;
- les médicaments qui dilatent les vaisseaux sanguins : les dérivés nitrés à courte et à longue durée d'action;
- les médicaments qui préviennent les crises d'épilepsie :
- la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne;
- la warfarine, utilisée comme anticoagulant;
- les médicaments qui abaissent le taux de cholestérol : les statines;
- la théophylline, qui sert à traiter les troubles respiratoires;
- la terfénadine ou la ranitidine qui servent à traiter les allergies;
- les médicaments qui servent à maîtriser les ulcères d'estomac, comme la cimétidine, augmentent les effets de pms-DILTIAZEM CD;
- les multivitamines avec minéraux (produits contenant du calcium);
- les médicaments qui servent à traiter l'inflammation : les corticostéroïdes, la méthylprednisolone;
- le dantrolène, qui sert à soulager les spasmes musculaires violents ou la forte fièvre.
- l'acide acétylsalicylique (Aspirin);
- les produits de contraste pour radiographie.

L'alcool peut causer une hypotension et des étourdissements lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout, en particulier après la première dose et lorsqu'on augmente la dose. Avertissez votre médecin si vous avez des étourdissements, des sensations ébrieuses ou des évanouissements, si votre tension artérielle baisse ou si votre rythme cardiaque augmente.

S'il est consommé trop souvent pendant le traitement par pms-DILTIAZEM CD, le **jus de pamplemousse** peut causer des maux de tête, une irrégularité des battements cardiaques, de l'œdème (enflure), un gain de poids inexplicé et des douleurs thoraciques. Avertissez votre médecin si vous éprouvez de tels symptômes. Le cas échéant, votre médecin peut recommander d'éviter de consommer du jus de pamplemousse.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

N'omettez aucune dose et ne prenez aucune dose supplémentaire, sauf indication contraire de votre médecin. Si vous ne comprenez pas bien le mode d'emploi, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Prenez pms-DILTIAZEM CD en suivant à la lettre les directives de votre médecin.

pms-DILTIAZEM CD se prend une fois par jour. La posologie doit être adaptée aux besoins de chaque patient.

Avalez la capsule en entier. Il NE FAUT PAS mâcher ou écraser les capsules de pms-DILTIAZEM CD.

Dose habituelle chez l'adulte :

Angine de poitrine

Dose initiale : de 120 à 180 mg, une fois par jour. On peut augmenter lentement la dose (sur une période de 7 à 14 jours), jusqu'à 360 mg par jour. Suivez toujours les directives de votre médecin.

Hypertension

Dose initiale habituelle : de 180 à 240 mg, une fois par jour. Certains patients peuvent prendre 120 mg par jour.

Dose maximale : 360 mg par jour.

Surdose :

En cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, prenez-la aussitôt que vous y pensez. Cependant, si l'heure de la prochaine dose approche, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée et reprenez votre schéma posologique habituel.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires possibles :

- maux de tête, étourdissements, malaise;
- nausées (envie de vomir);
- bouffées vasomotrices (rougeur du visage) ou sensation de chaleur inhabituelle;
- fatigue et faiblesse inhabituelles;
- dérangements d'estomac.

pms-DILTIAZEM CD peut causer des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire. Votre médecin décidera du moment où effectuer des épreuves de laboratoire et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent Hypotension : étourdissements, évanouissement, sensations ébrieuses Peut se		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
	produire si vous passez de la position couchée ou assise à la position debout.			
	Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers		√	
	Œdème périphérique : enflure des chevilles	√		
	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
	Infection des voies respiratoires : pharyngite, rhinite		√	
Peu fréquent	Dépression : moral bas, perte d'intérêt pour les activités habituelles, changement des habitudes de sommeil et de l'appétit	√		
	Bloc cardiaque : anomalie du système électrique du cœur qui cause des vertiges, des évanouissements et des battements			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
	cardiaques irréguliers.			
	Crise cardiaque : essoufflement, douleur à la poitrine			√
	Angine de poitrine : douleur thoracique		√	
	Insuffisance cardiaque : essoufflement, enflure des jambes et intolérance à l'effort		√	
	Troubles oculaires : vision réduite, irritation, yeux rouges et douloureux	√		
	Augmentation de la glycémie : miction, soif et faim fréquentes	√		
Rare	Trouble hépatique : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
Fréquence inconnue	Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme/effet	Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<p>Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse) : toute combinaison de l'un ou l'autre des signes ou symptômes suivants : éruption cutanée qui démange, rougeurs, formation de cloques et desquamation touchant la peau et (ou) les lèvres, les yeux, la bouche, les voies nasales ou les organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles ou articulaires, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée.</p>			

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de l'utilisation de pms-DILTIAZEM CD, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez le médicament à la température ambiante, entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F), Protégez les conditionnements par doses de l'humidité et de la lumière.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet;
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9
 Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au www.santecanada.gc.ca/medeffet.

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez de plus amples renseignements sur pms-DILTIAZEM CD :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Procurez-vous la monographie complète du produit préparée à l'intention des professionnels de la santé et qui comprend les renseignements pour les patients sur les médicaments en vous rendant sur le site Web de Santé Canada; ou en communiquant avec Pharmascience inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par :

Pharmascience inc.
Montréal, QC, Canada, H4P 2T4

www.pharmascience.com

Dernière révision : 13 juin 2016