

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrDILTIAZEM-CD

Chlorhydrate de diltiazem
Capsules à libération contrôlée une fois par jour

Norme du fabricant

120 mg, 180 mg, 240 mg et 300 mg

Antihypertenseur - Antiangineux

PRO DOC LTÉE
2925, boul. Industriel
Laval, Québec
H7L 3W9

Date de révision:
17 Décembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation: 246564

PrDILTIAZEM-CD
(Chlorhydrate de diltiazem)
120 mg, 180 mg, 240 mg et 300 mg
Antihypertenseur/antiangineux

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les capsules de Diltiazem-CD sont des préparations de chlorhydrate de diltiazem, qui est un inhibiteur de l'influx d'ions calcium (inhibiteur calcique ou antagoniste de l'ion 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 de poitrine :

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 artères coronaires grosses et petites 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 artérielle:

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.

Le traitement chronique par le diltiazem ne produit aucun changement, ou une augmentation, des catécholamines plasmatiques en circulation. Aucune activité accrue de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone n'a, toutefois, 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) suite à 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 P-450), 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.

On peut déceler la présence du médicament dans le plasma 30 à 60 minutes après l'administration de doses orales uniques de 30 à 120 mg de comprimés à libération immédiate de chlorhydrate de diltiazem, et la concentration plasmatique maximale est atteinte 2 à 4 heures après l'administration du médicament. L'accumulation du diltiazem n'est pas linéaire lorsque les comprimés de chlorhydrate de diltiazem sont administrés à l'état d'équilibre chez des sujets sains. En effet, l'administration d'une dose quotidienne de 240 mg (60 mg q.i.d.) a produit des concentrations plasmatiques 2,3 fois plus élevées que la prise de 120 mg par jour (30 mg q.i.d.); de la même façon, les concentrations plasmatiques étaient 1,7 fois plus élevées quand on a administré 360 mg par jour (90 mg q.i.d.) que celles obtenues avec la dose quotidienne de 240 mg.

Capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée (une fois par jour) : Le chlorhydrate de diltiazem contenu dans la capsule à libération contrôlée est absorbé à plus de 95 %. On peut déceler la présence de médicament dans le plasma 2 heures après l'administration d'une seule capsule de 360 mg, et la concentration plasmatique maximale est atteinte 10 à 14 heures après son administration. Lorsque le chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée était pris avec un petit déjeuner à haute teneur en matières grasses, l'étendue de l'absorption de diltiazem n'était pas touchée mais elle était retardée. La libération massive ne survient pas. La demi-vie d'élimination apparente après une administration unique ou multiple est de 5 à 8 heures. On observe un écart de la linéarité similaire à celui noté avec les comprimés de chlorhydrate de diltiazem. Quand la dose quotidienne de capsules à libération contrôlée de chlorhydrate de diltiazem passe de 120 à 240 mg, l'aire sous la courbe (ASC) est 2,7 fois plus élevée. L'augmentation de 240 à 360 mg de la dose provoque une augmentation de 1,6 fois de l'ASC.

Une étude comparant les patients avec fonction hépatique normale aux patients 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.)

Tableaux récapitulatifs études de biodisponibilité comparative

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques de l'étude de biodisponibilité comparative de la capsule de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée (CD) Pro Doc Ltée et de Cardizem^{MD} CD de Valeant, anciennement HMR Canada Inc., à la suite de l'administration d'une dose unique orale de 300 mg à jeun.

Paramètre	Moyenne géométrique et moyenne arithmétique (CV)		Ratio de moyennes géométriques (%) (IC)
	Test*	Référence [†]	
ASC _T (ng.h/ml)	2374,7 2676,0 (46 %)	2324,9 2632,1 (44,8 %)	102 %
ASC _I (ng.h/ml)	2456,5 2761,6 (46,8 %)	2417,3 2734,3 (45,3 %)	102 %
C _{max} (ng/ml)	127,52 139,32 (39,2 %)	102,33 132,54 (40,9 %)	106 %
T _{max} [§] (h)	10,317 (50,1 %)	8,850 (52,0 %)	--
T _½ (h)	6,8295 (44,2 %)	7,4600 (35,9 %)	--

§ exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

|| exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

* Diltiazem-CD

† Cardizem CD (Valeant, anciennement HMR Canada Inc.) acheté au Canada

Tableau 2 : Paramètres pharmacocinétiques de l'étude de biodisponibilité comparative de la capsule de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée (CD) Pro Doc Ltée et de Cardizem^{MD} CD de Valeant, anciennement HMR Canada Inc., à la suite de l'administration d'une dose unique orale de 300 mg non à jeun.

Paramètre	Moyenne géométrique et moyenne arithmétique (CV)		Ratio de moyennes géométriques (%) (IC)
	Test*	Référence [†]	
ASC _T (ng.h/ml)	2519,6 2690,7 (41,9 %)	2290,6 2435,0 (34,4 %)	110 %
ASC _I (ng.h/ml)	2572,9 2746,0 (41,5 %)	2343,8 2492,3 (34,3 %)	110 %
C _{max} (ng/ml)	136,17 143,93 (40,0 %)	124,30 131,12 (36,3 %)	110 %
T _{max} [§] (h)	12,417 (36,4 %)	13,375 (53,8 %)	--
T _½ (h)	5,3777 (14,7 %)	5,2797 (17,3 %)	--

§ exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

|| exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

* Diltiazem-CD

† Cardizem CD (Valeant, anciennement HMR Canada Inc.) acheté au Canada

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques de l'étude de biodisponibilité comparative de la capsule de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée (CD) Pro Doc Ltée et de Cardizem^{MD} CD de Valeant, anciennement HMR Canada Inc., à la suite de l'administration de multiples doses de 300 mg à jeun.

Paramètre	Moyenne géométrique et moyenne arithmétique (CV)		Ratio de moyennes géométriques (%) (IC)
	Test*	Référence†	
ASC _T (ng.h/ml)	3176,7 3393,8 (39,5 %)	3061,5 3349,2 (40,6 %)	104 %
ASC _I (ng.h/ml)	--	--	--
C _{MAX} (ng/ml)	218,00 232,84 (40,5 %)	218,24 236,18 (37,5 %)	100 %
T _{MAX} § (h)	8,340 (52,4 %)	6,720 (43,8 %)	--
T _{1/2} (h)	--	---	--
C _{MIN} (ng/ml)	71,11 83,77 (54,0 %)	72,39 84,00 (54,7 %)	98 %
Fluctuation (%)	109,53 (28,1 %)	113,78 (21,9 %)	--

§ exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

|| exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

* Diltiazem-CD

† Cardizem CD (Valeant, anciennement HMR Canada Inc.) acheté au Canada

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Angine

1. 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. 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 de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée dans la prise en charge de l'angine instable ou vasospastique n'ont pas été établies, l'utilisation de cette formulation n'est pas recommandée pour ces indications.

Hypertension

Diltiazem-CD est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle faible à modérée. 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.

La capsule de Diltiazem-CD peut être essayée 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 avec 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 ou tout autre ingrédient non-médicinal;
- chez les patients avec hypotension (moins de 90 mmHg systolique);
- chez les patients atteints de bradycardie sévère (moins de 40 battements par minute);
- 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 aptes à 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 que 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 ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION).

- en cas d'utilisation concomitante d'une perfusion de dantrolène.
- en cas d'utilisation concomitante d'ivabradine.

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 1208 ou 0,5 %).

Un bloc AV au premier degré a été observé chez 5,8 % des patients recevant des capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES).

La prise concomitante de diltiazem avec des agents connus comme affectant la conduction cardiaque (tels que les bêta-bloquants, la digitale ou l'amiodarone) peut provoquer des effets additifs sur la conduction cardiaque (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Avant une anesthésie générale, l'anesthésiste doit être informés de tout traitement de diltiazem en cours. 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 de canaux calciques (voir Interactions médicamenteuse).

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, de l'avis du médecin, l'utilisation concomitante est considérée essentielle, 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.

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisances rénales aiguës ont été reportés chez des patients utilisant du diltiazem à une posologie thérapeutique. Les patients courant le plus de risques semblent avoir avec une fonction ventriculaire gauche réduite, une bradycardie sévère ou bien une hypotension sévère.

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 chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée dans l'infarctus du myocarde aigu n'ait été signalée, leur administration peut avoir des effets similaires à ceux du diltiazem à libération immédiate dans l'infarctus du myocarde aigu.

Lésion hépatique aiguë

Des hausses significatives de phosphatase alcaline, CPK, LDH, SGOT, SGPT et 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 RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Comme pour tout médicament donné au cours de périodes prolongées, les paramètres de laboratoire doivent être surveillés à intervalles réguliers.

PRÉCAUTIONS

Affections dermatologiques

Les effets d'ordre dermatologique (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES) peuvent être passagers et disparaître avec la poursuite du traitement par 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 RÉACTIONS INDÉSIRABLES.)

Système gastrointestinal

Le diltiazem a un effet inhibitoire sur la motilité intestinale. Par conséquent, il devrait être utilisé avec prudence chez des patients à risque de développer des obstructions intestinales.

Système nerveux

Les bloqueurs de canaux calciques, tels que le diltiazem, peuvent être associés à des changements d'humeur, incluant de la dépression (voir Interactions médicamenteuses et EFFETS INDÉSIRABLES)

Système respiratoire

L'utilisation de diltiazem peut induire des bronchospasmes, incluant une aggravation de l'asthme, et ce spécialement chez les patients ayant une hyperactivité bronchiale préexistante. Certains cas ont été signalés après une augmentation de la dose. Les patients devraient être suivis pour les signes et symptômes de détresse respiratoire durant leur traitement avec diltiazem.

Mères qui allaitent

Des rapports ont indiqué que le diltiazem est excrété dans le lait maternel. Un rapport concernant le diltiazem oral suggère que les concentrations dans le lait maternel peuvent se rapprocher des concentrations sériques. Étant donné que l'innocuité du diltiazem n'a pas été établie chez les nouveau-nés, il ne doit pas être administré 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 de l'augmentation de la glycémie.

Utilisation pédiatrique

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

Utilisation chez les personnes âgées

Le diltiazem doit être administré prudemment aux patients âgés (de 65 ans et plus). L'incidence de réactions 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 recommandé de procéder soigneusement dans le titrage (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Étant donné le potentiel d'effets additifs, la prudence et un titrage soigné s'imposent chez les patients qui prennent des capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée concurremment avec d'autres agents connus comme affectant la contractilité et/ou la conduction cardiaques.

Système 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.

Interactions médicaments-médicaments

Tableau 1 – Interactions médicamenteuses rapportées ou potentielles

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique ou antiplaquettaires comme: ticagrelor, cilostazol, clopidogrel, dipyridamole, ticlodipine	T	↑ hémorragie	Étant donné le risque accru d'hémorragie attribuable à l'effet additif potentiel ou observé sur l'agrégation plaquettaire associé à la vasodilatation, ou à la prévention de la réaction vasoconstrictrice normale à l'hémorragie, il faut user de prudence au moment d'administrer l'acide acétylsalicylique ou des antiplaquettaires comme le ticagrelor, le cilostazol et le clopidogrel conjointement avec le diltiazem.

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			<p>Par ailleurs, il est aussi plausible que le dipyridamole et la ticlopidine soient associés à des interactions médicamenteuses.</p> <p>Il pourrait être nécessaire de procéder à un ajustement de la posologie et à une surveillance de l'innocuité quand une administration conjointe est inévitable.</p>
Alpha-bloquants	T	↑ antihypertenseur	Le traitement concomitant par des alpha-bloquants peut produire ou aggraver l'hypotension. La combinaison du diltiazem et d'un alpha-bloquant ne doit être envisagée qu'en présence d'un contrôle strict de la tension artérielle.
Amiodarone, digoxine	EC	↑ bradycardie	On a signalé de graves anomalies de conduction, notamment bloc cardiaque de 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. Un risque accru de bradycardie a été observé lorsque diltiazem est administré en concomitance avec de 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, de la conductivité et de l'automatisme 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 de canaux calciques. En cas d'administration concomitante, l'ajustement posologique des anesthésiques et des bloqueurs de canaux calciques doit s'effectuer avec prudence.
Benzodiazépines (midazolam, triazolam)	EC	↑ concentration plasmatique des 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

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			benzodiazépines à action brève métabolisées par le CYP3A4 chez des patients prenant du diltiazem.
Bêta-bloquants	T, EC	Effet arythmogène ↑ exposition au propranolol	<p>L'administration concomitante de diltiazem et d'agents qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques nécessite de la prudence à cause des éventuels 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 diltiazem augmente d'environ 50 % la biodisponibilité du propranolol.</p> <p>Un risque accru de dépression a été signalé lorsque le diltiazem était administré en concomitance avec des bêta-bloquants (voir EFFETS INDÉSIRABLES).</p>
Carbamazépine	EC	↑ niveau de carbamazépine sérique	L'administration concomitante de diltiazem et de carbamazépine a produit des élévations des taux sériques de la carbamazépine (hausse de 40 à 72 %), ce qui, dans certains cas, a entraîné 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 posologiques de la carbamazépine et/ou du diltiazem.
Anti-H ₂ (cimétidine, ranitidine)	EC	↑ exposition au diltiazem	Dans une étude effectuée auprès de six volontaires sains, une élévation significative des pics plasmatiques du diltiazem (C _{max}) (58 %) et une augmentation de son aire sous la courbe (ASC) (53 %) ont été observées après un traitement d'une semaine par la cimétidine

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			à 1200 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 devront être surveillés attentivement, dans le but de détecter une modification de l'effet pharmacologique lors de la mise en route ou de l'interruption du traitement par la cimétidine. Il faudra peut-être ajuster la dose du diltiazem.
Corticostéroïdes (méthylprednisolone)	T	↑ concentration plasmatique de la P-gp	Inhibition du métabolisme de la méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la P-glycoprotéine 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 spécifiques	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 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 chez les animaux observés	On a régulièrement observé une fibrillation ventriculaire létale chez les animaux lors de l'administration intraveineuse concomitante de vérapamil et de dantrolène. La

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			combinaison d'un bloqueur des canaux calciques et du dantrolène est donc potentiellement dangereuse (voir CONTRE-INDICATIONS).
Digitaliques	EC	↑ niveau 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 utile d'ajuster à la baisse la dose de la 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 du lithium	Risque accru de neurotoxicité induite par le lithium.
Autres agents antiarythmiques	T	↑ effet anti-arythmique	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,

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			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	↓ concentration plasmatique du diltiazem	L'administration du diltiazem en même temps que de la rifampicine a réduit de façon marquée les concentrations plasmatiques du diltiazem ainsi que son effet thérapeutique. Les patients doivent être surveillés de près lors de l'initiation ou de l'interruption d'un traitement par la rifampicine.
Dérivés nitrés à courte ou 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 des canaux calciques. Les patients traités par des inhibiteurs calciques, la prescription des dérivés nitrés ne doit s'effectuer que de manière graduelle à des doses incrémentielles, à cause des effets hypotenseurs accrus.
Statines (lovastatine, pravastatine)	EC	↑ exposition à la lovastatine Aucun effet sur la pravastatine	Au cours d'une étude portant sur 10 sujets, l'administration concomitante de diltiazem et de lovastatine a donné lieu à une ASC et 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 concomitante de lovastatine ou de pravastatine n'a pas eu d'effet significatif sur les taux plasmatiques de diltiazem.
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole,	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

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
ritonavir, clarithromycine)			diltiazem conjointement avec ces agents, et la surveillance du traitement est nécessaire. Un ajustement approprié de la dose de diltiazem peut s'avérer nécessaire.
Inhibiteurs modérés du CYP3A4 (ivabradine) (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, PHARMACOLOGIE CLINIQUE)		L'utilisation concomitante avec l'ivabradine est contre-indiquée en raison des effets du diltiazem d'abaissement de la fréquence cardiaque qui s'ajoutent à ceux de l'ivabradine.	Éviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 avec l'ivabradine. Parmi les inhibiteurs modérés du CYP3A4, on compte le diltiazem, le vérapamil et le jus de pamplemousse. Les effets additifs sont causés par des interactions entre le diltiazem et l'ivabradine sur le plan de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie. Le diltiazem et l'ivabradine sont toutes deux des substances qui entraînent un abaissement de la fréquence cardiaque. En outre, le diltiazem entraîne une augmentation de l'exposition à l'ivabradine (augmentation de l'ASC par un facteur de 2 à 3) par l'intermédiaire de l'inhibition du CYP3A4, ce qui pourrait mener à une diminution exacerbée de la fréquence cardiaque des patients (voir CONTRE-INDICATIONS).
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

Bloqueurs de canaux calciques (vérapamil, nifédipine) : Une expérience clinique limitée semble indiquer que dans certaines affections graves ne répondant pas de façon satisfaisante au vérapamil ou à la nifédipine, l'association du diltiazem avec l'un de ces produits peut s'avérer bénéfique.

Interactions médicament-aliment

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 suite à 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, des troubles de la station debout ou de la tachycardie.

Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse peut augmenter les concentrations plasmatiques du 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 pour une éventuelle augmentation des effets indésirables du diltiazem comme des maux de tête, 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 de canaux calciques en saturant les canaux calciques de calcium. Le chlorure de calcium a été utilisé pour traiter la toxicité aiguë sévère due au verapamil. Il est recommandé de contrôler l'efficacité du traitement par bloqueur de canaux calciques lors de l'administration concomitante avec des produits contenant du calcium.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

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

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

(Voir également Profil global d'innocuité du chlorhydrate de diltiazem)

Angine

L'innocuité des capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée administrées à des doses allant jusqu'à 360 mg par jour a été évaluée chez 365 patients souffrant d'angine stable chronique traités dans le cadre d'essais cliniques contrôlés et ouverts. Des effets indésirables ont été signalés chez 21,1 % des patients et ont nécessité l'arrêt du traitement chez 2,2 % des patients.

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

Le pourcentage suivant d'effets indésirables, divisé par système, a été signalé :

Cardiovasculaires : 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 %), maux de tête (3,0 %), asthénie (2,7 %), insomnie (1,1 %), nervosité (0,8 %).

Dermatologiques : éruption cutanée (0,8 %).

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

Autres : amblyopie (0,5 %).

Les effets indésirables supplémentaires suivants sont survenus avec une incidence de moins de 0,5 % lors d'essais cliniques : bloc de branche, tachycardie ventriculaire, anomalie à l'ECG, extrasystoles supraventriculaires, douleur thoracique, syncope, hypotension orthostatique, paresthésie, tremblement, dépression, confusion mentale, impuissance, douleur abdominale, constipation, trouble gastro-intestinal, épistaxis, raideur de la nuque, myalgie.

Hypertension artérielle

Une évaluation d'innocuité a été effectuée dans le cadre d'études contrôlées chez 378 patients hypertendus traités par des capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée à des doses allant jusqu'à 360 mg par jour. Des effets indésirables ont été signalés chez 30,7 % des patients et ils ont nécessité l'abandon du traitement chez 2,1 % d'entre eux.

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

Le pourcentage suivant d'effets indésirables, divisé par système, a été signalé :

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

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

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

Investigations : augmentation de l'ALT (0,8 %).

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

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

Les effets indésirables supplémentaires suivants sont survenus avec une incidence de moins de 0,5 % lors d'essais cliniques : souffle systolique, extrasystoles supraventriculaires, migraine, tachycardie, augmentation de l'appétit, gain pondéral, albuminurie, bilirubinémie, hyperuricémie, soif, insomnie, vertige, nausée, prurit, éruption cutanée, transpiration accrue, polyurie, amblyopie, tintement et hausses de la créatine kinase, de phosphatase alcaline et de l'AST.

Profil global d'innocuité du chlorhydrate de diltiazem

Lors d'essais cliniques sur le diltiazem portant sur plus de 3300 patients, les réactions indésirables les plus répandues étaient : céphalées (4,6 %), l'œdème (4,6 %), les étourdissements (3,5 %), l'asthénie (2,7 %), le bloc AV au premier degré (2,4 %), la bradycardie (1,7 %), bouffées vasomotrices (1,5 %), la nausée (1,4 %), l'éruption cutanée (1,2 %) et la dyspepsie (1,0 %).

Les événements suivants ont également été signalés avec une fréquence de moins de 1,0 %.

Cardiovasculaires : angine, arythmie, bloc de branche, tachycardie, extrasystoles ventriculaires, insuffisance cardiaque congestive, syncope, palpitations, bloc AV (au deuxième ou au troisième degré), hypotension, anomalies à l'ECG.

Dermatologiques : pétéchies, prurit, photosensibilité, urticaire.

Troubles oculaires : amblyopie, irritation oculaire.

Troubles Gastro-intestinaux : anorexie, diarrhée, dysgueusie, dyspepsie, élévations de la SGOT, de la SGPT, de la LDH et de la phosphatase alcaline (voir MISES EN GARDE), vomissement, gain pondéral, soif, constipation.

Troubles généraux et aspect du site d'administration : Malaise (signalé comme un effet indésirable courant), douleur ostéo-articulaire.

Investigations : élévations légères de l'AST, de l'ALT, de la LDH et de la phosphatase alcaline (voir MISES EN GARDE, lésions hépatiques) augmentation de la créatine kinase.

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

Troubles du Système nerveux et psychiatriques : amnésie, dépression, démarche anormale, nervosité, somnolence, hallucinations, paresthésie, changement de personnalité, tintement, tremblement, rêves anormaux, 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 :

Les effets indésirables signalés après la mise en marché proviennent de signalements spontanés, ainsi, la fréquence de ces effets indésirables est inconnue.

Désordres du sang et du système lymphatique : thrombocytopénie, anémie hémolytique, allongement du temps de saignement, leucopénie

Désordres du système nerveux et psychiatriques : changements d'humeur y compris dépression, symptômes extrapyramidaux

Désordres cardiaques : bloc sino-auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, arrêt sinusal, arrêt cardiaque (asystole)

Désordres respiratoires, thoracique et médiastinal : bronchospasmes (incluant une aggravation de l'asthme)

Désordres gastro-intestinaux : hyperplasie gingivale

Désordre du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, diabète (nouvelle apparition), aggravation d'un diabète existant (de type 1 ou 2)

Désordres de la peau et des tissus sous-cutanés : photosensibilité, (y compris kératose lichénoïde des parties de la peau exposée au soleil), œdème de Quincke, érythème multiforme (y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique), transpiration, dermatite

exfoliatrice (Voir PRÉCAUTIONS), pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème occasionnellement desquamatif avec ou sans fièvre, réactions allergiques, alopecie, purpura

Désordres vasculaires : on a signalé un certain nombre de cas bien documentés d'éruptions cutanées généralisées, certaines étant qualifiées de vascularite leucocytoclasique

Désordres hépatobiliaires : hépatite

Désordres rénaux : insuffisance rénale aiguë

Désordres du système reproducteur ou des seins : gynécomastie

Désordre des yeux : décollement de la rétine, rétinopathie

Désordre du système musculo-squelettique et des tissus conjonctifs : myopathie

On a signalé des cas isolés d'angio-œdème, qui peut être accompagné de difficultés respiratoires. En outre, des événements tels que l'infarctus du myocarde ont été observés, tout en étant difficiles à distinguer du tableau clinique naturel de la maladie chez ces patients. Cependant, on n'a pas encore établi une relation de cause à effet entre ces événements et le traitement par le chlorhydrate de diltiazem.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée au médicament, veuillez contacter votre centre antipoison régional.
--

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.

Les événements observés suite à une surdose de diltiazem comprenaient la bradycardie sinusale avec ou sans dissociation isorythmique, l'hypotension prononcée pouvant mener au collapsus, l'insuffisance rénale aiguë, l'arrêt sinusal, le bloc cardiaque, le trouble de conduction auriculo-ventriculaire, l'arrêt cardiaque et l'insuffisance cardiaque.

L'efficacité de l'administration intraveineuse de calcium pour inverser les effets pharmacologiques de la surdose de diltiazem n'a pas été cohérente. Dans quelques cas rapportés, une surdose d'inhibiteurs calciques associée à une hypotension et à une bradycardie qui était initialement réfractaire à l'atropine a mieux répondu à l'atropine après que les patients aient reçu du calcium par voie intraveineuse. Dans certains cas, du calcium a été administré par voie intraveineuse (1 g de chlorure de calcium ou 3 g de gluconate de calcium) au cours d'une période de 5 minutes, et l'administration a été répétée, au besoin, toutes les 10 à 20 minutes. Du gluconate de calcium a également été administré comme perfusion continue au taux de 2 g par heure pendant 10 heures. Des perfusions de calcium peuvent s'avérer nécessaires pendant une période de 24 heures ou plus. Les patients doivent être surveillés à la recherche de signes d'hypercalcémie.

Dans l'hypothèse d'un surdosage ou d'une réponse exagérée, des mesures appropriées de soutien doivent être prises en sus du lavage gastrique. Des données limitées suggèrent que la

plasmaphérèse ou l'hémo-perfusion au charbon peut accélérer l'élimination de diltiazem. Les mesures suivantes peuvent être envisagées :

- **Bradycardie** : Administrer de l'atropine. En l'absence de réponse au blocage vagal, administrer prudemment de l'isoprotérénol.
- **Blocage AV de haut niveau** : Traiter comme pour une bradycardie ci-dessus. Un bloc AV de haut degré fixe doit être traité par stimulation cardiaque.
- **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 et la posologie effectifs doivent dépendre de la gravité de la situation clinique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Angine

Les posologies pour le traitement de l'angine doivent être ajustées aux besoins de chaque patient, en commençant par une dose de 120 à 180 mg une fois par jour. Des patients individuels peuvent répondre à des doses plus élevées allant jusqu'à 360 mg une fois par jour. Au besoin, le titrage doit être effectué au cours d'une période allant de 7 à 14 jours.

On peut faire passer en toute sécurité à Diltiazem-CD capsules les patients dont l'état est maîtrisé par le diltiazem en monothérapie ou en association avec d'autres médicaments, en prescrivant la dose quotidienne équivalente la plus proche. Il faudra augmenter ou diminuer la dose par la suite si l'état du patient le justifie.

L'expérience est limitée avec les doses de plus de 360 mg; cependant, l'incidence de réactions indésirables augmente au fur et à mesure de l'augmentation de la dose avec bloc AV au premier degré, étourdissements et bradycardie sinusale ayant la plus forte relation avec la dose. Les doses de plus de 360 mg ne sont donc pas recommandées.

Hypertension

La posologie doit être individualisée selon la tolérance et la réponse du patient aux capsules Diltiazem-CD. Lorsqu'on l'emploie comme monothérapie, les doses habituelles de départ sont de 180 à 240 mg une fois par jour, bien que certains patients puissent répondre à 120 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseur maximal est habituellement observé après environ 2 à 4 semaines de traitement; les ajustements posologiques doivent donc être planifiés en conséquence. La fourchette posologique habituelle étudiée dans les essais cliniques était de 240 à 360 mg une fois par jour.

Une dose quotidienne maximale de 360 mg une fois par jour ne doit pas être dépassée.

Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des capsules Diltiazem-CD ou des antihypertenseurs concomitants lors de leur combinaison. Voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS concernant l'utilisation avec les bêta-bloquants.

Utilisation chez les personnes âgées

Le profil pharmacocinétique du diltiazem chez les patients âgés n'a pas encore été établi avec certitude. D'après les résultats préliminaires chez des patients âgés (plus de 65 ans), il pourrait être nécessaire de diminuer la dose chez les personnes de ce groupe d'âge. (voir PRÉCAUTIONS.)

Il existe peu de données sur la dose à administrer aux patients présentant une dysfonction rénale ou hépatique. Si le diltiazem doit être administré à ces patients, la posologie doit être ajustée graduellement et avec soin selon la tolérance et la réponse du patient (voir PRÉCAUTIONS).

Les capsules de Diltiazem-CD ne doivent être ni mâchées ni écrasées.

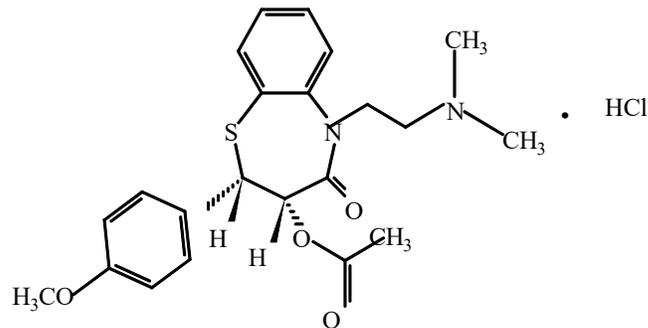
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom générique : Chlorhydrate de diltiazem

Nom chimique : 1,5-benzothiazépin-4(5H)one, 3-(acétyloxy)-5-[2-(diméthylamino)éthyl]-2,3-dihydro-2-(4-méthoxyphényl)-, monochlorhydrate, (+)-cis-

Formule structurelle :



Formule moléculaire : $C_{22}H_{26}N_2O_4.S.HCl$

Poids moléculaire : 450,98 g/mol

Propriétés physicochimiques :

Description : la molécule est une substance ou poudre cristalline blanche au goût amer.

Solubilité : 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.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver dans un contenant étanche à une température variant entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Composition

Les capsules de Diltiazem-CD à libération contrôlée à prendre une fois par jour contiennent du chlorhydrate de diltiazem et les ingrédients non médicinaux suivants : acétylcitrate de tributyle, copolymère d'acide méthacrylique de type B, éthylcellulose, polysorbate, sphères de sucre, stéarate de magnésium et talc. Les capsules de gélatine contiennent : dioxyde de titane, FD&C bleu n° 1, gélatine et oxyde de fer noir (300 mg seulement).

Disponibilité

Les capsules de gélatine de 120 mg de Diltiazem-CD sont opaques de couleur bleu turquoise pâle, portant l'impression RXP 120 mg et contenant des pastilles rondes de couleur blanc cassé. Offert en bouteilles de 100 et de 500 capsules.

Les capsules de gélatine de 180 mg de Diltiazem-CD sont opaques de couleur bleu turquoise pâle/bleu pâle, portant l'impression RXP 180 mg et contenant des pastilles rondes de couleur blanc cassé. Offert en bouteilles de 100 et de 500 capsules.

Les capsules de gélatine de 240 mg de Diltiazem-CD sont opaques de couleur bleu pâle, portant l'impression RXP 240 mg et contenant des pastilles rondes de couleur blanc cassé. Offert en bouteilles de 100 et de 500 capsules.

Les capsules de gélatine de 300 mg de Diltiazem-CD sont opaques de couleur gris pâle/bleu pâle, portant l'impression RXP 300 mg et contenant des pastilles rondes de couleur blanc cassé. Offert en bouteilles de 100 capsules.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Observations *in vitro*

Le travail expérimental initial a révélé que le diltiazem était un inhibiteur 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*

Pharmacodynamie

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 suite à 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 C_{\max} (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 Marge de confiance de 95 % (mg/kg)
Orale	souris	M&F	415 à 700	(343 à 736)
	rats	M&F	560 à 810	(505 à 1004)
SC	souris	M&F	260 à 550	(220 à 672)
IP	souris	M&F	187	(165 à 211)
	rats	M&F	211	(155 à 287)
IV	souris	M&F	58 à 61	(52 à 69)
	rats	M&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, 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 hépatique relatif 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 incidence, liée au traitement, de lésions néoplasiques ou 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. Il a été mis fin au traitement 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 diltiazem.

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

Pouvoir mutagène

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

Études sur la reproduction

Résultats chez les souris

Voie d'administration	Doses mg/kg	Heure 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 a été administré.
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	Dose unique de 3,1, 6,3, 12,5, 25, 50	Un des jours 5 à 16	Une brachydactylie et un hématome aux membres lors de l'administration de 50 mg/kg au jour 13. Des malformations de la colonne vertébrale du niveau thoracique au 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	Heure 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.

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

Résultats chez les lapins

Voie d'administration	Doses mg/kg	Heure de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
Orale	17,5, 35, 70	Jours 6 à 18	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 fœtale a considérablement augmenté à 12,5 mg/kg et 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 PO. 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.

RÉFÉRENCES

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. Frishmen 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 Cardiol* 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. Valantine, H et al. Cost containment: coadministration of diltiazem with cyclosporine after heart transplantation. *J Heart Lung Transplantation* 1992;11:1-7.
30. Waters DD 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. Valeant Canada LP, Monographie de produit : Cardizem CD. Numéro de contrôle de la présentation : 2. Date de révision : 25 juin 2019.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr DILTIAZEM-CD

Chlorhydrate de diltiazem

Capsules à libération contrôlée une fois par jour

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Diltiazem-CD et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Il n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Diltiazem-CD. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Diltiazem-CD est prescrit pour :

- traiter l'intolérance à l'effort causée par l'angine de poitrine (douleur au thorax)
- traiter l'hypertension légère ou modérée.

Normalement, Diltiazem-CD est utilisé quand les autres traitements antihypertenseurs ont été inefficaces chez le patient ou associés à des effets secondaires inacceptables.

Les effets de ce médicament :

Diltiazem-CD appartient à une famille de médicaments appelés « inhibiteurs calciques » ou « antagonistes du calcium ».

Diltiazem-CD dilate les artères et, ce faisant, abaisse la pression artérielle.

Diltiazem-CD diminue la quantité d'oxygène dont votre cœur a besoin. Cela aide à soulager la douleur dans la poitrine.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas Diltiazem-CD si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez;
- vous avez une allergie connue au diltiazem ou à un de ses ingrédients non médicinaux;
- votre pression artérielle est très basse (pression systolique < 90 mmHg);
- vous avez un battements de cœur lents (40 battements/minute ou moins);
- vous présentez un trouble du rythme cardiaque en l'absence d'un stimulateur cardiaque;
- vous souffrez d'une insuffisance cardiaque grave et avez du liquide dans les poumons;
- vous prenez un médicament appelé dantrolène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires graves ou les fortes fièvres;
- vous prenez de l'ivabridine.

L'ingrédient médicinal est :

Chlorhydrate de diltiazem

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Acétylcitrate de tributyle, copolymère d'acide méthacrylique de type B, éthylcellulose, polysorbate, sphères de sucre, stéarate de magnésium et talc. Les capsules de gélatine contiennent : dioxyde de titane, FD&C bleu n° 1, gélatine 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

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Diltiazem-CD si :

- votre pression artérielle est très basse;
- vous avez déjà eu une réaction indésirable ou inhabituelle à un médicament contenant du diltiazem;
- vous avez une maladie cardiaque, hépatique ou rénale;
- vous faites de l'hyperglycémie ou du diabète;
- vous avez 65 ans ou plus.
- vous avez un historique d'insuffisance cardiaque, de nouveaux essoufflements, un rythme cardiaque faible ou un faible pression artérielle. Des cas d'insuffisance rénale chez des patients ayant ces conditions ont été reportés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Comme avec la plupart des médicaments, des interactions médicamenteuses sont possibles. Indiquez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou d'autres produits du genre.

Si vous prenez d'autres médicaments, il se peut qu'il faille surveiller de plus près votre état ainsi que la dose qu'on vous a prescrite.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec Diltiazem-CD :

- les médicaments antifongiques dont le nom se termine par « azole »;
- les médicaments qui suppriment le système immunitaire, comme la cyclosporine;
- certains antibiotiques incompatibles avec Diltiazem-CD, comme l'érythromycine et la rifampine (consultez votre pharmacien si vous n'êtes pas certain);
- les somnifères tels les benzodiazépines (midazolam, triazolam);
- d'autres médicaments pour la pression artérielle (antagonistes alpha, bêta-bloquants);
- les médicaments pour le cœur : amiodarone, digoxine, digitale, flécaïmide, nifédipine, propafénone, quinidine, vérapamil, ivabradine;
- les anesthésiques;
- le lithium et l'imipramine utilisés pour traiter certains troubles mentaux;

- les médicaments qui dilatent les vaisseaux sanguins (nitrates à action rapide ou prolongée);
- les médicaments qui préviennent les crises d'épilepsie (carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne);
- la warfarine utilisée comme anticoagulant; les médicaments qui abaissent le taux de cholestérol : statines;
- la théophylline, utilisée dans le traitement des troubles respiratoires;
- la terfénadine ou la ranitidine, utilisée dans le traitement des allergies;
- les médicaments qui sont indiqués dans le traitement des ulcères d'estomac, comme la cimétidine, et qui amplifieraient les effets du Diltiazem-CD;
- les multivitamines contenant des minéraux (produits contenant du calcium);
- les médicaments contre l'inflammation : corticostéroïdes et méthylprednisolone;
- le dantrolène, utilisé dans le traitement des spasmes musculaires graves et des fortes fièvres.
- l'acide acétylsalicylique (Aspirin) ou des antiplaquettaires comme : ticagrelor, cilostazol, clopidogrel, dipyridamole, ticlopidine;
- les produits de contraste pour radiographie.

L'alcool peut causer une diminution de la pression artérielle et des étourdissements lorsqu'on passe de la position couchée ou assise à la position debout. Ces effets se produisent surtout après la première dose et après une augmentation de la dose. Avisez votre médecin si vous avez des étourdissements, des sensations ébrieuses ou des évanouissements, si votre pression artérielle baisse ou si votre fréquence cardiaque augmente.

Une consommation trop fréquente de **jus de pamplemousse** durant le traitement au Diltiazem-CD peut causer des maux de tête, des battements cardiaques irréguliers, de l'oedème (enflure), un gain de poids inexplicable et des douleurs thoraciques. Prévenez votre médecin si vous présentez ces symptômes. Il vous recommandera alors peut-être de ne pas consommer de jus de pamplemousse.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Prenez Diltiazem-CD en suivant très exactement les directives de votre médecin.

- Diltiazem-CD se prend une fois par jour.
- La posologie doit être individualisée.

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

Dose habituelle pour un adulte :

Angine de poitrine

Dose de départ : entre 120 mg et 180 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée, lentement (sur une

période de 7 à 14 jours), jusqu'à 360 mg par jour. Suivez en tout temps les directives de votre médecin.

Hypertension

Dose de départ habituelle : entre 180 mg et 240 mg une fois par jour. Une dose de 120 mg par jour est parfois prescrite.

Dose maximale : 360 mg par jour.

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous omettez une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous le pouvez. Toutefois, s'il est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée et continuez simplement votre horaire habituel.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires possibles sont :

- maux de tête, étourdissements, malaises;
- nausées (envie de vomir);
- bouffées vasomotrices (rougeur du visage) ou sensations de chaleur;
- fatigue ou faiblesse inhabituelle;
- problèmes d'estomac.

Diltiazem-CD peut fausser les résultats des analyses sanguines. C'est votre médecin qui décidera du meilleur moment pour faire les analyses sanguines et qui interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Rare	Maladie du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit.		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Chute de la pression artérielle : étourdissements, évanouissements et sensations ébrieuses. Peut se produire si vous passez de la position couchée ou assise à la position debout.	√		
	Pulsations cardiaques irrégulières, lentes ou rapides.		√	
	Œdème périphérique : enflure des chevilles.	√		
	Infection des voies respiratoires : pharyngite, rhinite.		√	
	Réaction allergique : rash, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
Peu fréquent	Dépression : baisse d'humeur, perte d'intérêt dans les activités habituelles, altération du sommeil et de l'appétit.	√		
	Blocage cardiaque : Anomalie du système électrique du cœur qui cause des vertiges, des évanouissements et des pulsations irrégulières.			√
	Crise cardiaque : essoufflement, douleur à la poitrine.			√
	Angine de poitrine : Douleur à la poitrine.		√	
	Insuffisance cardiaque : essoufflement, enflure des jambes et intolérance à l'effort.		√	
	Troubles oculaires : baisse de la vision, irritation, douleur et rougeur.	√		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Hyperglycémie: miction fréquente, sensations de soif et de faim fréquentes.	√		
Inconnu	Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, syndrome d'hypersensibilité) : toute combinaison des symptômes suivants tels que rash qui démange, rougeurs, ampoules et desquamation (peau qui pèle) dans la région des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de douleurs articulaires, d'un jaunissement de la peau ou des yeux, et d'une urine foncée.			√

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver les capsules de Diltiazem-CD dans un contenant étanche à une température variant entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière. **Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.**

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en:

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

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Pro Doc Ltée, au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou info@prodoc.qc.ca.

Ce feuillet a été rédigé par
Pro Doc Ltée.
Laval, Québec
H7L 3W9

Dernière révision: 17 Décembre 2020