

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTEVA-DILTIAZEM XC

(Comprimés de chlorhydrate de diltiazem
à libération prolongée)

Comprimés de 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg, destinés à la voie orale

Antihypertenseur / Antiangineux

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevanada.com

Date d'approbation initiale :
Le 5 août 2014

Date de révision :
Le 29 juin 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 261120

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	5
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Cas particuliers	10
7.1.1 Grossesse.....	10
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées.....	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	11
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques	13
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	14
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	15
9.3 Interactions médicament-comportement	16
9.4 Interactions médicament-médicament	16
9.5 Interactions médicament-aliments.....	23
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	23
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	24
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	24
10.1 Mode d'action	24
10.2 Pharmacodynamie.....	25
10.3 Pharmacocinétique	27
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	30
12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	30

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	31
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	31
14 ESSAIS CLINIQUES	32
14.1 Plan des essais et démographie des études.....	32
14.2 Résultats d'étude.....	32
15 MICROBIOLOGIE	36
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	36
17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	42
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS	43

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

- **Hypertension essentielle**

Pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère ou modérée, le chlorhydrate de diltiazem être administré une fois par jour au coucher.

TEVA-DILTIAZEM XC (chlorhydrate de diltiazem) doit normalement être administré aux patients chez lesquels un traitement par des diurétiques ou des bêtabloquants a été inefficace ou a été associé à des effets indésirables inacceptables.

On n'a pas établi si l'administration concomitante de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem et d'autres antihypertenseurs comporte ou non un danger.

Aucune étude de morbidité ou de mortalité n'a été menée pour appuyer l'utilisation du chlorhydrate de diltiazem (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), [10.2 Pharmacodynamie](#)).

- **Angine chronique stable**

Pour le traitement de l'angine chronique stable (angine de poitrine associée à l'effort) sans signe de vasospasme chez les patients qui présentent toujours des symptômes malgré l'administration de doses appropriées de bêtabloquants et/ou de nitrates organiques, ou encore chez ceux qui ne peuvent tolérer ces agents.

TEVA-DILTIAZEM XC (chlorhydrate de diltiazem) peut être essayé en association avec des bêtabloquants chez les patients présentant une angine chronique stable et dont la fonction ventriculaire est normale. Toutefois, au début d'un tel traitement, ces patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Comme l'innocuité et l'efficacité de TEVA-DILTIAZEM XC n'ont pas été démontrées dans le traitement de l'angine instable ou vasospastique, leur utilisation n'est pas recommandée dans ces indications.

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

L'administration de diltiazem aux personnes âgées (65 ans ou plus) commande la prudence. La fréquence des manifestations indésirables est d'environ 13 % plus élevée dans ce groupe d'âge.

2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-DILTIAZEM XC (chlorhydrate de diltiazem) est contre-indiqué :

- chez les patients atteints de la maladie du sinus, sauf en présence d'un stimulateur cardiaque implantable;
- chez les patients présentant un bloc AV du 2 ou 3 degré, sauf en présence d'un stimulateur cardiaque implantable;
- chez les patients ayant une hypersensibilité connue au diltiazem;
- chez les patients atteints d'une hypotension grave (tension artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg);
- chez les patients atteints de bradycardie grave (< 40 battements par minute);
- chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde et qui présentent une insuffisance ventriculaire gauche se manifestant 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 l'animal.
- en cas d'utilisation concomitante de dantrolène;
- en cas d'utilisation concomitante d'ivabradine.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Sans objet.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le système de libération prolongée de TEVA-DILTIAZEM XC (chlorhydrate de diltiazem) est de telle sorte que son effet antihypertenseur soit maximal le matin, lorsqu'il est pris au coucher. Conséquemment, TEVA-DILTIAZEM XC doit être administré une fois par jour, au coucher. TEVA-DILTIAZEM XC peut être pris avec ou sans aliments, mais il devrait toujours être pris de la même manière et ne doit pas être croqué ni écrasé.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Hypertension

En monothérapie, la dose initiale habituelle pour le traitement de l'hypertension est de 180 à 240 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseur maximal s'observe généralement après 2 à 4 semaines de traitement; des ajustements posologiques doivent donc être effectués en conséquence.

La dose quotidienne maximale de 360 mg ne doit pas être dépassée. Il se peut qu'on doive ajuster la dose de TEVA-DILTIAZEM XC ou celle des antihypertenseurs concomitants quand on ajoute un produit à un autre. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) concernant l'utilisation avec des bêtabloquants.

Angine de poitrine

La posologie doit être établie en fonction de la réponse du patient. Le traitement devrait débuter à la dose de 180 mg une fois par jour, dose que l'on pourra augmenter à intervalles de 7 à 14 jours en l'absence de réponse satisfaisante. Il est possible que l'ampleur de l'effet antiangineux n'augmente pas malgré l'administration de doses plus élevées. La dose maximale est de 360 mg une fois par jour.

TEVA-DILTIAZEM XC peut être associé sans danger aux nitrates à courte ou longue durée d'action.

Les patients peuvent prendre de la nitroglycérine sublinguale au besoin afin de prévenir des attaques angineuses aiguës durant le traitement par TEVA-DILTIAZEM XC.

4.5 Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que possible. Toutefois, si l'heure de la prochaine dose approche, laissez tomber la dose omise et poursuivez votre traitement selon l'horaire habituel. Ne prenez pas deux doses en même temps.

5 SURDOSAGE

Le surdosage de diltiazem entraîne une toxicité cardiovasculaire et systémique et peut être fatal. L'ingestion d'une préparation à libération contrôlée, comme TEVA-DILTIAZEM XC, peut retarder l'apparition des effets toxiques. Les effets cliniques d'un surdosage aigu comprennent une hypotension prononcée pouvant mener au collapsus et à des lésions rénales aiguës, une bradycardie sinusale avec ou sans dissociation isorythmique, l'arrêt sinusal, des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, et l'arrêt cardiaque. L'état mental des patients présentant une hypotension est rarement affecté, mais ces derniers peuvent être somnolents ou comateux. Une hypoxie pourrait être causée par une lésion pulmonaire non cardiogénique résultant d'une vasodilatation précapillaire. Des troubles de la motilité intestinale peuvent causer un iléus. Les patients sont souvent hyperglycémiques en raison de problèmes liés à la libération de l'insuline. Le décès peut survenir en cas de surdosage important, de cardiopathies concomitantes ou d'ingestion concomitante d'autres substances cardiotoxiques.

Les patients présentant des symptômes graves d'empoisonnement au diltiazem doivent recevoir de l'oxygène et être stabilisés de la manière habituelle. On doit en outre veiller au maintien de la perméabilité des voies respiratoires et au rétablissement de la circulation. Un

électrocardiogramme et des analyses sanguines d'usage portant notamment sur les électrolytes, le glucose et la détection usuelle de substances concomitantes doivent être effectués.

Le vomissement provoqué est contre-indiqué. En cas d'ingestion massive, on recommande d'effectuer un lavage gastrique suivi de l'administration de charbon activé si le surdosage de diltiazem ne remonte pas à plus d'une heure. Passé cette période, le lavage gastrique est déconseillé. On peut envisager une irrigation intestinale totale chez les patients ayant ingéré une forte dose de diltiazem à libération prolongée.

En cas de surdosage ou de réponse exagérée, des mesures de soutien appropriées doivent être utilisées en plus du lavage gastrique. Les mesures suivantes peuvent être envisagées :

Bradycardie

L'administration d'atropine et de soluté intraveineux pourrait suffire dans les cas de surdosage léger.

Bloc AV du deuxième degré

Traiter comme pour la bradycardie ci-dessus. Un bloc AV de haut degré persistant doit être traité par stimulation cardiaque.

Insuffisance cardiaque

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

Hypotension

L'administration de sels de calcium par voie intraveineuse est à éviter chez les patients qui ont également pris de la digoxine. On peut utiliser les catécholamines vasopressives pour améliorer la contractilité cardiaque (épinéphrine, dopamine, dobutamine, isoprotérénol) ou le tonus vasculaire (norépinéphrine, épinéphrine, dopamine). L'administration de doses élevées d'insuline avec du glucose ou du glucagon pourrait être efficace chez les patients qui ne répondent pas aux catécholamines.

Les bloqueurs de canaux calciques à libération prolongée peuvent causer des effets toxiques tardifs qui, lorsqu'ils se manifestent enfin, peuvent durer plusieurs jours. Les patients qui présentent des symptômes à la suite de l'ingestion de TEVA-DILTIAZEM XC doivent être traités et suivis jusqu'à ce que tous les symptômes de toxicité aient disparu. Les patients qui ne présentent aucun symptôme et dont les signes vitaux sont normaux durant une période d'observation de 24 heures peuvent quitter l'hôpital.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à libération prolongée / 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg	Amidon de maïs, cellulose microcristalline, cire de candelilla, dioxyde de titane, éthylcellulose, eudragit, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de polyéthylène, polysorbate, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium, sucre, talc et triacétine

Les comprimés TEVA-DILTIAZEM XC sont offerts en teneurs de 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg.

Les comprimés TEVA-DILTIAZEM XC sont offerts dans les teneurs suivantes.

TEVA-DILTIAZEM XC à 180 mg : Comprimés blancs en forme de capsule portant en creux la marque « 180 » d'un côté et la marque «  » accompagnée du code « 691 » de l'autre.

TEVA-DILTIAZEM XC à 240 mg : Comprimés blancs en forme de capsule portant en creux la marque « 240 » d'un côté et la marque «  » accompagnée du code « 692 » de l'autre.

TEVA-DILTIAZEM XC à 300 mg : Comprimés blancs en forme de capsule portant en creux la marque « 300 » d'un côté et la marque «  » accompagnée du code « 693 » de l'autre.

TEVA-DILTIAZEM XC à 360 mg : Comprimés blancs en forme de capsule portant en creux la marque « 360 » d'un côté et la marque «  » accompagnée du code « 694 » de l'autre.

Les comprimés TEVA-DILTIAZEM XC à 180 mg sont offerts en flacons de 30, 100 et 1000 comprimés.

Les comprimés TEVA-DILTIAZEM XC à 240 mg sont offerts en flacons de 30, 100 et 1000 comprimés.

Les comprimés TEVA-DILTIAZEM XC à 300 mg sont offerts en flacons de 30, 100 et 1000 comprimés.

Les comprimés TEVA-DILTIAZEM XC à 360 mg sont offerts en flacons de 30, 100 et 1000 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

Conduction cardiaque

TEVA-DILTIAZEM XC (chlorhydrate de diltiazem) prolonge les périodes réfractaires du nœud AV, sans toutefois augmenter de façon significative le temps de récupération du nœud sinusal, sauf chez les patients atteints de la maladie du sinus. Cet effet peut, dans de rares cas, entraîner une fréquence cardiaque anormalement lente (surtout chez les patients atteints de la maladie du sinus) ou un bloc AV du 2^e ou du 3^e degré (13 patients sur 3007, ou 0,43 %). L'administration concomitante de diltiazem et de bêtabloquants ou de dérivés digitaliques peut entraîner des effets additifs sur la conduction cardiaque.

Insuffisance cardiaque congestive

En raison de son effet inotrope négatif *in vitro* et de son action sur la conduction cardiaque, le diltiazem doit être employé avec précaution et sous étroite surveillance médicale dans les cas d'insuffisance cardiaque (*voir également* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés chez des patients recevant des doses thérapeutiques de diltiazem. Les patients plus à risque semblent avoir une fonction ventriculaire gauche réduite, une bradycardie grave ou une hypotension prononcée.

Avant une anesthésie générale, il faut informer l'anesthésiste qu'un traitement par le diltiazem est en cours. Les bloqueurs des canaux calciques peuvent potentialiser la dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme cardiaques, ainsi que de la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques.

Les patients présentant une fraction d'éjection réduite après un infarctus sont particulièrement à risque de souffrir d'insuffisance cardiaque en cas de traitement par le diltiazem. On doit donc éviter d'administrer du diltiazem aux patients présentant une fraction d'éjection considérablement réduite.

Hypotension

Une baisse tensionnelle associée au traitement par le chlorhydrate de diltiazem peut parfois entraîner une hypotension symptomatique.

Patients ayant subi un infarctus du myocarde

L'instauration d'un traitement par le diltiazem à libération immédiate à la dose de 240 mg par jour 3 à 15 jours après un infarctus du myocarde a été associée à une augmentation des événements cardiaques chez les patients atteints d'une congestion pulmonaire, mais sans avoir d'effet global sur la mortalité. Bien qu'il n'existe pas d'étude sur l'administration du diltiazem à libération prolongée dans l'infarctus aigu du myocarde, son utilisation peut avoir des effets analogues à ceux du diltiazem à libération immédiate dans l'infarctus aigu du myocarde.

Association avec des bêtabloquants

En règle générale, on ne doit pas administrer de diltiazem aux patients présentant une insuffisance ventriculaire gauche s'ils reçoivent déjà des bêtabloquants. Cependant, dans des cas exceptionnels, si le médecin estime que cette association médicamenteuse est essentielle, elle devrait être instaurée de façon graduelle, en milieu hospitalier. Une étroite surveillance médicale est recommandée.

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

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

Système endocrinien et métabolisme

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.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Lésions hépatiques aiguës

Dans de rares cas, des hausses significatives de la phosphatase alcaline, de la CPK, de la LDH, de l'AST et de l'ALT, ainsi que des symptômes cadrant avec une lésion hépatique aiguë ont été observés. Ces réactions ont disparu à l'arrêt du traitement. Bien qu'on n'ait pas établi de lien de cause à effet dans tous les cas, on soupçonne une réaction d'hypersensibilité déclenchée par le diltiazem (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Comme avec tout médicament administré pendant une longue période, on recommande de vérifier régulièrement les paramètres de laboratoire.

En raison de l'importance du métabolisme du chlorhydrate de diltiazem en comprimés à libération prolongée 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 et de procéder à l'augmentation progressive de la dose avec prudence (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

Des cas de malformation fœtale et d'effets indésirables sur la grossesse ont été signalés chez les animaux.

7.1.2 Allaitement

Le diltiazem passe dans le lait humain. D'après un compte-rendu, les concentrations de diltiazem observées dans le lait maternel se rapprocheraient des taux sériques. Si la mère doit absolument recevoir TEVA-DILTIAZEM XC, son bébé doit être nourri autrement.

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel humain, mais comme plusieurs médicaments le sont, la prudence est de rigueur.

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

L'administration du diltiazem aux personnes âgées (65 ans ou plus) commande la prudence. La fréquence des manifestations indésirables est d'environ 13 % plus élevée dans ce groupe d'âge. Les effets indésirables le plus souvent observés sont les suivants : œdème périphérique, bradycardie, palpitations, étourdissements, éruptions cutanées et polyurie. Il faut donc augmenter la dose avec prudence, de façon progressive.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables le plus couramment observés ont été les suivants : céphalées (4,6 %), œdème (4,6 %), étourdissements (3,5 %), asthénie (2,7 %), bloc AV du 1^{er} degré (2,4 %), bradycardie (1,7 %), bouffées vasomotrices (1,5 %), nausées (1,4 %), éruption cutanée (1,2 %) et dyspepsie (1,0 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Hypertension

Le tableau 2 présente les effets indésirables ayant été signalés le plus fréquemment lors d'essais contrôlés par placebo sur l'hypertension artérielle, chez des patients ayant reçu jusqu'à 360 mg de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée (posologie unique quotidienne).

Tableau 2 – Effets indésirables > 1 % : Chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée administré une fois par jour en soirée; essais contrôlés par placebo sur le traitement de l’hypertension

Effet indésirable	Chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée 120 mg à 360 mg n = 238 N^{bre} de points (%)	Placebo n = 69 N^{bre} de points (%)
Céphalées	10 (15)	29 (12)
Œdème des membres inférieurs	4 (4)	9 (4)
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (3)	12 (5)
Rhinopharyngite	1 (1)	7 (1)
Sinusite	2 (3)	7 (3)

Angine de poitrine

Dans l’essai clinique sur l’angine de poitrine, le profil d’effets indésirables du chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée était semblable à celui décrit précédemment avec le chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée et d’autres formulations de chlorhydrate de diltiazem. Les effets indésirables les plus fréquents signalés par les patients prenant le chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3 – Effets indésirables > 1 % : Chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée administré une fois par jour en soirée; essais contrôlés par placebo sur le traitement de l’angine de poitrine

Effet indésirable	Chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée 120 mg à 360 mg n = 238 N^{bre} de points (%)	Placebo n = 69 N^{bre} de points (%)
Œdème des membres inférieurs	2 (3,3)	17 (6,8)
Étourdissements	0 (0)	16 (6,4)
Fatigue	3 (4,9)	12 (4,8)
Bradycardie	0 (0)	9 (3,6)
Bloc auriculoventriculaire du premier degré	0 (0)	8 (3,2)
Toux	0 (0)	5 (2,0)

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants, qui sont liés au traitement, ont été signalés à une fréquence de < 1 % lors de l'essai clinique sur le chlorhydrate de diltiazem en comprimés à libération prolongée :

- **Troubles cardiaques** : bloc auriculoventriculaire du 1^{er} degré, palpitations
- **Troubles oculaires** : flottants dans le corps vitré, diplopie
- **Troubles gastro-intestinaux** : dyspepsie, nausées
- **Troubles généraux et problème au point d'administration** : sensation d'énervement, œdème articulaire, léthargie, enflure du cou, œdème n.s.a., œdème périphérique, enflure n.s.a.
- **Examens** : augmentation de l'aspartate aminotransférase
- **Troubles du système nerveux et troubles psychiatriques**: étourdissements (vertiges), céphalées sinusales
- **Troubles rénaux et urinaires** : pollakiurie
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : dyspnée n.s.a.
- **Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés** : dermatite n.s.a., érythème n.s.a., œdème facial, prurit n.s.a., éruption généralisée
- **Troubles vasculaires** : bouffées vasomotrices
- En outre, on a signalé les manifestations indésirables suivantes à une fréquence inférieure à 1 % avec d'autres préparations de diltiazem :
 - **Cardiovasculaire** : angor, arythmie, bloc AV (du 2^e ou 3^e degré), bloc de branche, insuffisance cardiaque congestive (dysfonction ventriculaire gauche), anomalies à l'ÉCG, hypotension, palpitations, syncope, tachycardie, extrasystoles ventriculaires
 - **Dermatologiques** : pétéchies, photosensibilité, prurit, urticaire
 - **Troubles oculaires** : amblyopie, irritation oculaire
 - **Troubles gastro-intestinaux** : anorexie, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dysgueusie, soif, vomissements, gain pondéral

- **Troubles généraux et problèmes au point d'administration** : malaise (signalé comme un effet indésirable courant), douleur ostéo-articulaire
- **Examens** : élévations légères de l'AST, de l'ALT, de la LDH et de la phosphatase alcaline ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)), augmentation de la créatine kinase
- **Troubles métaboliques et nutritionnels** : hyperglycémie, hyperuricémie
- **Troubles du système nerveux et troubles psychiatriques** : rêves étranges, amnésie, dépression, anomalie de la démarche, hallucinations, insomnie, nervosité, paresthésie, modification de la personnalité, somnolence, acouphènes, tremblements
- **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

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables signalés durant la période de pharmacovigilance sont le fait de déclarations spontanées, aussi en ignore-t-on la fréquence.

- **Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique** : thrombocytopénie, anémie hémolytique, hausse du temps de saignement, leucopénie
- **Troubles du système nerveux et troubles psychiatriques** : changements d'humeur, comprenant la dépression, symptômes extrapyramidaux
- **Troubles cardiaques** : bloc sino-auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, arrêt sinusal, arrêt cardiaque (asystolie)
- **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : bronchospasme (y compris l'aggravation de l'asthme)
- **Troubles gastro-intestinaux** : hyperplasie gingivale.

- **Troubles métaboliques et nutritionnels** : hyperglycémie, diabète (d'apparition nouvelle), aggravation d'un diabète existant (type 1 ou type 2)
- **Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés** : photosensibilité (y compris la kératose lichénoïde au niveau des régions cutanées exposées au soleil), œdème de Quincke, érythème polymorphe (y compris le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse), sudation, dermatite exfoliatrice (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*), pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème desquamatif occasionnel avec ou sans fièvre, réactions allergiques, alopecie, purpura
- **Troubles vasculaires** : un certain nombre de cas bien documentés d'éruptions cutanées généralisées, certaines caractérisées comme étant une vascularite leucocytoclastique
- **Troubles hépatobiliaires** : hépatite
- **Troubles rénaux** : lésion/insuffisance rénale aiguë
- **Troubles de l'appareil reproducteur et troubles mammaires** : gynécomastie
- **Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs** : myopathie

Des cas isolés d'œdème de Quincke ont été signalés. L'œdème de Quincke peut être accompagné de difficultés respiratoires. De plus, des événements tels qu'infarctus du myocarde ont été observés, qui ne se distinguent pas d'emblée de l'histoire naturelle de la maladie chez ces patients. Il reste toutefois à établir s'il existe une relation de cause à effet définitive entre ces événements et le traitement par les comprimés de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Comme avec tous les médicaments, la prudence est de rigueur lorsqu'on traite des patients avec plusieurs médicaments. Les bloqueurs de canaux calciques subissent une biotransformation par le système de cytochromes P₄₅₀. L'administration concomitante de diltiazem et d'un autre médicament qui emprunte la même voie métabolique peut entraîner une modification de la biodisponibilité. Il peut donc être nécessaire, au moment de commencer ou d'interrompre l'administration concomitante de diltiazem, d'ajuster la posologie des médicaments qui possèdent des voies métaboliques semblables, en particulier de ceux dont l'indice thérapeutique est faible, afin de maintenir la concentration sanguine à des niveaux thérapeutiques optimaux, et ce, en particulier chez les patients dont la fonction hépatique ou rénale est compromise.

Les médicaments connus pour être des inhibiteurs du système de cytochromes P₄₅₀ comprennent les agents suivants : antifongiques azolés, cimétidine, cyclosporine, érythromycine, quinidine, warfarine. Les médicaments connus pour être des inducteurs du système de cytochromes P₄₅₀ comprennent les agents suivants : phénobarbital, phénytoïne et rifampicine.

Les médicaments connus pour être transformés par le système de cytochromes P₄₅₀ comprennent les agents suivants : benzodiazépines, flécaïnide, imipramine, propafénone, terféndine et théophylline.

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool

L'alcool peut avoir un effet hypotenseur. Sa consommation 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 ainsi qu'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, des troubles de la station debout ou de la tachycardie.

Troubles de la fonction sexuelle et de l'identité de genre

Impuissance, difficultés sexuelles.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans le tableau ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau 4 — Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Agent	Référence	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique ou autres antiagrégants plaquettaires (p. ex. cilostazole, ticagrélor)	T	↑ hémorragies	En raison d'un risque accru d'hémorragie dû à des effets potentiellement additifs sur l'agrégation plaquettaire, l'administration concomitante d'acétylsalicylates ou d'antiagrégants plaquettaires et de diltiazem doit être effectuée avec prudence.
Alphabloquants	T	↑ effet antihypertenseur	Le traitement concomitant par des alphabloquants peut produire ou aggraver l'hypotension. La combinaison

Tableau 4 — Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Agent	Référence	Effet	Commentaire clinique
			du diltiazem et d'un alphabloquant ne doit être envisagée qu'en présence d'un contrôle strict de la tension artérielle.
Amiodarone, digoxine	T	↑ bradycardie	Il faut user de prudence lorsque ces médicaments sont administrés avec du diltiazem, en particulier chez les sujets âgés et lorsque des doses élevées sont utilisées.
Anesthésiques	T	↑ dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme cardiaques	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 concentrations plasmatiques maximales et la demi-vie d'élimination du triazolam et du midazolam. Il faut donc, lorsqu'on leur prescrit des benzodiazépines à action brève métabolisées par le CYP3A4, user de précautions spéciales (étroite surveillance médicale et/ou ajustement posologique) chez les patients qui prennent du diltiazem.
Bêtabloquants	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 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-

Tableau 4 — Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Agent	Référence	Effet	Commentaire clinique
			auriculaire ou AV ou sur la tension artérielle (entraînant p. ex. une bradycardie prononcée, un arrêt sinusal et une insuffisance cardiaque) (<i>voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</i>). 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.
Carbamazépine	EC	↑ taux sériques de carbamazépine	L'administration concomitante de diltiazem et de carbamazépine a produit une hausse des taux sériques de la carbamazépine (hausse de 40 % à 72 %), ce qui, dans certains cas, a entraîné une toxicité. On doit donc surveiller de près les patients qui reçoivent ces médicaments en concomitance, afin de pouvoir déceler toute interaction médicamenteuse possible et, si besoin, d'ajuster la posologie de la carbamazépine et/ou du diltiazem.
Anti-H ₂ (cimétidine, ranitidine)	EC	↑ exposition à la cimétidine, à la ranitidine	Une élévation significative des concentrations plasmatiques maximales du diltiazem (C _{max}) (58 %) et de l'aire sous la courbe (ASC) (53 %) a été observée après un traitement d'une semaine par la cimétidine à raison de 1200 mg par jour et une dose unique de diltiazem de 60 mg lors d'une étude menée chez six volontaires en bonne santé. La ranitidine a produit des élévations moins marquées et non significatives. Cet effet pourrait être induit par l'inhibition du cytochrome P ₄₅₀ hépatique — action connue de la cimétidine —, ce dernier étant responsable du métabolisme de premier passage du diltiazem. On doit

Tableau 4 — Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Agent	Référence	Effet	Commentaire clinique
			surveiller de près la survenue d'une modification de l'effet pharmacologique lors de la mise en route ou de l'interruption du traitement par la cimétidine chez les patients qui reçoivent déjà du diltiazem. Un ajustement de la dose du diltiazem pourrait être justifié.
Corticostéroïdes (méthylprednisolone)	T	↑ concentration plasmatique de la glycoprotéine p	Inhibition du métabolisme 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 la cyclosporine dans certaines populations spécifiques	Une interaction pharmacocinétique entre le diltiazem et la cyclosporine a été observée lors d'études menées chez des patients ayant reçu une transplantation rénale ou cardiaque. Chez ces patients, une réduction de 15 % à 48 % de la dose de cyclosporine a été nécessaire pour maintenir les concentrations plasmatiques minimales de cyclosporine à un niveau semblable à celui observé avant l'ajout du diltiazem. En cas d'utilisation concomitante de ces produits, les concentrations de cyclosporine doivent être surveillées, en particulier lorsque l'administration du diltiazem commence ou prend fin, ou encore que la dose subi une modification. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques de diltiazem n'a pas été évalué.
Dantrolène (perfusion)	EC	Fibrillation ventriculaire observée chez les animaux	L'administration intraveineuse concomitante de vérapamil et de dantrolène entraîne fréquemment une fibrillation ventriculaire létale chez les animaux. La combinaison d'un

Tableau 4 — Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Agent	Référence	Effet	Commentaire clinique
			bloqueur des canaux calciques et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse (<i>voir 2 CONTRE-INDICATIONS</i>).
Digitaliques	EC	↑ taux sériques de digoxine	Le diltiazem et les glucosides digitaliques peuvent avoir un effet additif et prolonger la conduction AV. Dans des essais cliniques, l'administration concomitante de diltiazem et de digoxine a produit une augmentation des concentrations sériques de digoxine et une 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'insuffisance rénale. Dans ces cas, il peut être utile d'ajuster à la baisse la dose de la digoxine.
Érythromycine	EC	↑ exposition à l'érythromycine	On devrait éviter d'utiliser l'érythromycine chez les patients traités par des inhibiteurs du CYP3A, incluant le diltiazem. Une analyse publiée dans la documentation médicale indique que le risque de mort subite augmente chez ceux qui prennent actuellement de l'érythromycine (taux de fréquence = 2,01; IC ₉₅ % = 1,08 à 3,75) et que ce risque augmente davantage chez ceux qui utilisent concurremment des inhibiteurs du CYP3A (5,35; IC ₉₅ % = 1,72 à 16,64), incluant le diltiazem. Une analyse de cohorte a révélé un décès par 106 années-personnes traitées par le diltiazem.
Ivabradine	EC	L'utilisation en concomitance avec l'ivabradine	Éviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 comme le diltiazem ou le vérapamil

Tableau 4 — Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Agent	Référence	Effet	Commentaire clinique
		est contre-indiquée en raison de l'effet additif du diltiazem à celui de l'ivabradine sur la diminution du rythme cardiaque.	chez les patients sous ivabradine. Des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le diltiazem et l'ivabradine sont à l'origine d'effets additifs. Le diltiazem et l'ivabradine sont tous deux des substances qui abaissent le rythme cardiaque. De plus, le diltiazem fait augmenter l'exposition à l'ivabradine (augmentation de l'ASC par un facteur de 2 – 3) en inhibant le CYP3A4, ce qui pourrait exacerber la diminution du rythme cardiaque du patient (<i>voir 2 CONTRE-INDICATIONS</i>).
Lithium	T	↑ neurotoxicité du lithium	Risque accru de neurotoxicité induite par le lithium.
Autres agents antiarythmiques	T	↑ effet antiarythmique	Étant donné que le diltiazem a des propriétés antiarythmiques, il n'est pas recommandé de le prescrire avec d'autres agents antiarythmiques (en raison du risque additif d'effets indésirables cardiaques). Une telle combinaison ne doit être utilisée que sous surveillance clinique et électrocardiographique rapprochée.
Phénytoïne	EC	↑ concentration plasmatique de phénytoïne	Lorsqu'il est administré conjointement avec la phénytoïne, le diltiazem peut faire augmenter la concentration sérique de phénytoïne. On recommande donc de surveiller la concentration sérique de phénytoïne.
Rifampicine	EC	↓ concentration plasmatique du diltiazem	L'administration concomitante de diltiazem et de rifampicine a entraîné une réduction marquée des concentrations plasmatiques de diltiazem ainsi que de son effet thérapeutique. Les patients doivent être surveillés de près lors de la mise en route ou de l'interruption d'un traitement par la rifampicine.
Nitrates à action	T	↑ effet	Augmentation des effets hypotenseurs

Tableau 4 — Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Agent	Référence	Effet	Commentaire clinique
brève ou prolongée		vasodilatateur	et lipothymie (effets vasodilatateurs additifs) sont observées lorsque des nitrates sont administrés en concomitance avec des bloqueurs des canaux calciques. En raison de l'augmentation des effets hypotenseurs, les dérivés nitrés ne doivent être prescrits que graduellement en doses croissantes chez les patients sous inhibiteurs calciques.
Statines	EC	↑ exposition à la simvastatine	<p>L'administration concomitante de diltiazem et de statines nécessite de la prudence et requiert une surveillance médicale étroite. Des cas de rhabdomyolyse et d'hépatite ont été par suite de l'administration concomitante d'atorvastatine ou de simvastatine et de diltiazem, et des décès sont survenus chez des patients traités par la simvastatine. Si le diltiazem est prescrit à un patient prenant déjà une statine, on devrait considérer une réduction de la dose de la statine.</p> <p>Une augmentation significative de la C_{max} moyenne (3,6 fois) et de l'ASC (5 fois) de la simvastatine a été observée après 2 semaines de traitement par du diltiazem à 240 mg lors d'une étude menée chez 10 volontaires en bonne santé traités par de la simvastatine à raison de 20 mg.</p>
Théophylline	T	↑ effet antihypertenseur	Augmentation des effets antihypertenseurs.
Produits de contraste (radiographie)	T	↑ hypotension	Les effets cardiovasculaires produits par l'administration intraveineuse d'un agent de contraste ionique sous forme de bolus, comme l'hypotension, peuvent être plus prononcés chez les patients sous diltiazem. Il faut donc prendre des précautions particulières

Tableau 4 — Interactions médicamenteuses établies ou potentielles

Agent	Référence	Effet	Commentaire clinique
			chez les patients qui reçoivent du diltiazem en concomitance avec un agent de contraste radiologique.

Légende : C : Étude ce cas ; EC : Essai clinique ; T : Interaction théorique

9.5 Interactions médicament-aliments

Alcool

L'alcool peut avoir un effet hypotenseur. Sa consommation 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 ainsi qu'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, 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, au cas où surviendrait une 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. La consommation de pamplemousses ou de jus de pamplemousse doit être évitée en cas d'interaction soupçonnée.

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 vérapamil. Il est recommandé de contrôler l'efficacité du traitement par bloqueur de canaux calciques lors de l'administration concomitante de produits contenant du calcium.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre le diltiazem et les produits de phytothérapie.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre le diltiazem et les essais de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

TEVA-DILTIAZEM XC (chlorhydrate de diltiazem) est un inhibiteur de l'influx cellulaire de l'ion calcium (bloqueur de l'entrée du calcium ou antagoniste des ions calcium) qui appartient à la classe des benzothiazépines (agents non dihydropyridiniques).

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

Hypertension

L'effet antihypertenseur du diltiazem proviendrait en grande partie de son action vasodilatatrice sur les vaisseaux sanguins périphériques, ce qui entraînerait une baisse de la résistance vasculaire périphérique.

Angine de poitrine

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

Dans l'angine causée par un spasme coronarien, le diltiazem augmente l'apport d'oxygène au myocarde en dilatant les artères coronaires de gros et de petit calibre et en inhibant le spasme coronarien à des doses ayant un faible effet inotrope négatif. L'augmentation du débit coronaire qui en résulte s'accompagne d'une diminution dose-dépendante de la tension artérielle générale et de la résistance périphérique.

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

10.2 Pharmacodynamie

Hypertension

Utilisant une préparation de chlorhydrate de diltiazem en comprimés à libération prolongée pour essai clinique dont l'enrobage était identique à celui des comprimés de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée, une étude clinique à double insu a comparé les effets de doses de 120 mg, 240 mg, 360 mg et 540 mg administrées une fois par jour au coucher pendant 7 semaines avec ceux d'une dose de 360 mg administrée le matin. La dose de 540 mg n'est pas approuvée au Canada.

Dans les groupes ayant pris 120 mg, 240 mg, 360 mg ou 540 mg en soirée, la baisse moyenne de la tension artérielle diastolique entre 6 h et 12 h, mesurée par monitoring ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), était, après correction en fonction du placebo, de respectivement 4,7, 8,9, 10,2 et 14,8 mmHg. Dose-dépendantes, ces baisses de la tension artérielle diastolique étaient toutes significativement différentes, sur le plan statistique, de celle observée avec le placebo, quelle que fût la dose administrée. La dose de 360 mg administrée au coucher a produit une réduction de la tension artérielle diastolique entre 6 h et 12 h qui dépassait de 3,3 mmHg celle obtenue avec la dose matinale de 360 mg, ce qui constitue une hausse statistiquement significative.

L'évaluation de la tension artérielle diastolique moyenne en position assise à 8 h a permis de constater les variations suivantes, par rapport aux valeurs initiales : placebo : 6,6 mmHg; 120 mg *hs* : 10,5 mmHg; 240 mg *hs* : 13,1 mmHg; 360 mg *hs* : 15,5 mmHg; 540 mg *hs* : 20,3 mmHg, avec $p < 0,0001$ pour toutes les doses comparativement aux valeurs initiales. Avec la dose matinale de 360 mg, une baisse moyenne de 10,8 mmHg a été notée, $p < 0,0001$. Lors de la mesure de la tension artérielle à 18 h, les baisses suivantes ont été notées : placebo : 5,5 mmHg; 120 mg *hs* : 5,2 mmHg; 240 mg *hs* : 8,7 mmHg; 360 mg *hs* : 10,3 mmHg; 540 mg *hs* : 14,1 mmHg, avec $p < 0,0001$ pour toutes les doses comparativement aux valeurs initiales. Avec la dose matinale de 360 mg, une baisse moyenne de 13,1 mmHg a été notée, $p < 0,0001$.

Angine de poitrine

Une étude à double insu menée chez 311 patients atteints d'angine chronique stable a comparé les effets d'une préparation pour essai clinique de chlorhydrate de diltiazem en comprimés à libération prolongée administrée le soir à raison de 180, 360 et 420 mg avec ceux d'un placebo ainsi qu'avec ceux d'une dose de 360 mg administrée le matin. La dose de 420 mg n'est pas approuvée au Canada. Par comparaison avec le placebo, toutes les doses administrées en soirée ont entraîné une augmentation de la tolérance à l'effort mesurée 21 heures après l'administration du produit, c'est-à-dire au moment où les concentrations plasmatiques de diltiazem étaient à leur plus bas niveau. L'effet médian, corrigé en fonction du placebo, était de 20 à 28 secondes pour les trois doses; aucune relation dose-effet n'a été observée, c.-à-d. que les doses plus élevées n'ont pas entraîné d'augmentation constante de la tolérance à l'effort. La dose de 360 mg administrée le matin a elle aussi entraîné une amélioration de la tolérance à l'effort, mesurée 25 heures plus tard. Conformément aux attentes, l'effet était moins prononcé que celui observé après une période de seulement 21 heures suivant l'administration du produit

en soirée. L'effet du produit sur la tolérance à l'effort était plus marqué lorsque les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de diltiazem en comprimés à libération prolongée étaient maximales que lorsqu'elles étaient minimales.

Effets hémodynamiques et électrophysiologiques

Les effets antihypertenseurs du diltiazem se manifestent tant en position couchée que debout. En règle générale, la fréquence cardiaque au repos est légèrement réduite. Pendant un exercice dynamique, la hausse de la tension artérielle diastolique est inhibée, mais la tension systolique maximale n'est habituellement pas modifiée. La fréquence cardiaque à l'effort maximal est réduite. Les études menées jusqu'à ce jour, principalement chez des patients dont la fonction ventriculaire était normale, montrent que le débit cardiaque, la fraction d'éjection et la pression télédiastolique ventriculaire gauche ne sont pas modifiés.

Les taux de catécholamines plasmatiques circulantes peuvent rester les mêmes ou diminuer pendant un traitement prolongé par le diltiazem. Toutefois, aucune augmentation de l'activité de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone n'a été observée.

Le diltiazem inhibe les effets rénaux et périphériques de l'angiotensine II.

Chez l'homme, l'administration intraveineuse de 20 mg de diltiazem prolonge d'environ 20 % le temps de conduction AH, ainsi que les périodes réfractaires fonctionnelle et efficace du nœud AV. L'administration chronique de diltiazem par voie orale à des doses pouvant atteindre 540 mg/jour a provoqué un léger allongement de l'espace PR. Des blocs AV du 2^e et du 3^e degrés ont été observés ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Chez les patients atteints de la maladie du sinus, le diltiazem prolonge le cycle sinusal de façon significative (dans une proportion pouvant atteindre 50 % dans certains cas).

Observations *in vitro*

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

L'effet inotrope négatif du diltiazem a été confirmé dans plusieurs études utilisant divers modèles expérimentaux. À faible dose ($1,1 \times 10^{-7}$ M), le diltiazem a entraîné une réduction de la force de contraction du muscle papillaire du cobaye, sans effet notable sur le potentiel d'action. En concentration plus élevée toutefois ($1,1 \times 10^{-5}$ M), on a observé et une diminution de la force de contraction, et une diminution du dp/dt maximum. Les études menées sur des cœurs isolés et irrigués de rats ont montré que le diltiazem (10^{-6} M) diminue la contractilité sans affecter la durée du potentiel d'action ni le potentiel de membrane au repos. On a observé, dans plusieurs modèles expérimentaux, que la concentration de diltiazem requise pour produire une relaxation

du muscle lisse et une vasodilatation est de beaucoup inférieure à celle qu'il faut pour produire un effet inotrope négatif.

Observations *in vivo*

Des expériences menées à thorax ouvert ou fermé chez des chiens ont montré que le diltiazem augmente le flux de sang dans les coronaires et réduit la résistance de ces vaisseaux. En effet, l'administration intraveineuse de diltiazem (100 mcg/kg) a fait augmenter de 90 % le débit coronarien, l'action du médicament s'étant principalement fait sentir sur les artères coronaires, de gros calibre, et les collatérales. On a également noté une augmentation du débit coronarien par suite de l'administration de diltiazem dans les régions épicaudique et sous-endocardique dans des modèles ischémiques et des modèles non ischémiques. En outre, une diminution dose-dépendante de la pression moyenne dans l'aorte a été observée, accompagnée d'une réduction de la résistance vasculaire systémique et d'une augmentation du volume d'éjection systolique et du débit cardiaque. Aucune modification importante n'a été observée quant aux paramètres déterminants de la fonction ventriculaire gauche, comme la pression en fin de diastole ou la dp/dt.

La réduction de la pression sanguine amenée par le diltiazem est due à l'effet vasodilatateur direct de ce médicament sur les vaisseaux sanguins et ne procède pas du blocage sympathique des récepteurs alpha, ni d'un blocage ganglionnaire, ni de la stimulation des récepteurs bêta. Le diltiazem inhibe la réponse pressive induite par la norépinéphrine et l'angiotensine II.

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

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Le diltiazem est bien absorbé dans le tractus gastro-intestinal; il subit ensuite un métabolisme de premier passage très important, aussi la biodisponibilité absolue (c.-à-d. par rapport à la voie intraveineuse) est-elle d'environ 40 %.

Distribution

Les concentrations sanguines thérapeutiques semblent se situer entre 50 et 200 ng/mL. Des études effectuées *in vitro* ont révélé que le diltiazem se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion de 70 % à 80 %. Le diltiazem présente une pharmacocinétique non linéaire.

Métabolisme

Les voies métaboliques qu'emprunte le diltiazem comprennent la *N*-déméthylation et la *O*-déméthylation (réalisées par le cytochrome P₄₅₀), la désacétylation (dont les estérases plasmatiques et tissulaires sont responsables) ainsi que la conjugaison (par sulfatation et par glucuroconjugaison). Des études *in vitro* ont montré que le CYP3A4 est la principale isoenzyme responsable de la *N*-déméthylation. Présent dans le plasma en quantités

correspondant à 10 % – 20 % de la concentration plasmatique du composé parent, le désacétyldiltiazem, métabolite actif, possède un pouvoir de vasodilatation des coronaires équivalant à 25 % – 50 % de celui de la molécule-mère.

Élimination

Le diltiazem subit un important métabolisme hépatique, par conséquent seulement 2 % à 4 % du médicament apparaît sous forme inchangée dans l'urine, et 6 % à 7 % sous forme de métabolites.

Comprimés TEVA-DILTIAZEM XC : Le système à libération prolongée de TEVA-DILTIAZEM XC est conçu pour l'administration au coucher, produisant des concentrations plasmatiques maximales de diltiazem le matin.

Une étude unique a observé des concentrations plasmatiques de diltiazem décelables dans les 3 à 4 heures ayant suivi l'administration, au coucher, de comprimés de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée à des sujets à jeun. Quant aux concentrations maximales, elles ont été observées entre 11 et 18 heures suivant l'administration de la dose. Pendant les six premières heures faisant suite à l'administration d'une dose unique, la biodisponibilité du diltiazem se situe entre 2,5 % et 16 %. La demi-vie d'élimination apparente des comprimés à libération contrôlée de chlorhydrate de diltiazem est de 6 à 9 heures, que le produit soit administré sous forme de dose unique ou de doses multiples.

L'administration d'un comprimé unique de 360 mg de comprimés de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée le soir plutôt que le matin a entraîné une augmentation de l'exposition systémique et de l'exposition maximale de respectivement 18 % et 11 %. À l'état d'équilibre, l'administration en soirée plutôt que le matin a entraîné une augmentation de l'exposition systémique et l'exposition maximale de respectivement 22 % et 16 %.

Afin d'évaluer les interactions potentielles entre les aliments et le médicament, on a administré à des sujets à jeun ou non une dose unique de 360 mg de chlorhydrate de diltiazem en comprimés à libération prolongée le matin. En comparant les valeurs obtenues chez les sujets repus avec celles observées chez les sujets à jeun, le rapport des moyennes s'est établi à 112,4 % pour l'ASC_{tao} (IC₉₀ % : 101,2 – 124,9) et à 104,0 % (IC₉₀ % : 92,9 – 116,5) pour la C_{max} ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Bien que le noyau des billes à libération immédiate de diltiazem soit le même dans les comprimés de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée et les capsules de chlorhydrate de diltiazem, le polymère à libération contrôlée qui enrobe les billes est différent et, par conséquent, la biodisponibilité de chacune de ces préparations est différente. En outre, dans les capsules, les billes de chlorhydrate de diltiazem sont à l'intérieur d'une capsule de gélatine, tandis que dans la préparation à libération prolongée, les billes sont mélangées à des billes de cire inertes et à des excipients, et le tout est ensuite pressé en comprimés.

La figure 1 ci-dessous présente la cinétique du diltiazem, telle qu'observée dans les études ayant évalué, chez des volontaires en bonne santé, l'évolution des concentrations de diltiazem provenant de comprimés à libération contrôlée ou de capsules de diltiazem.

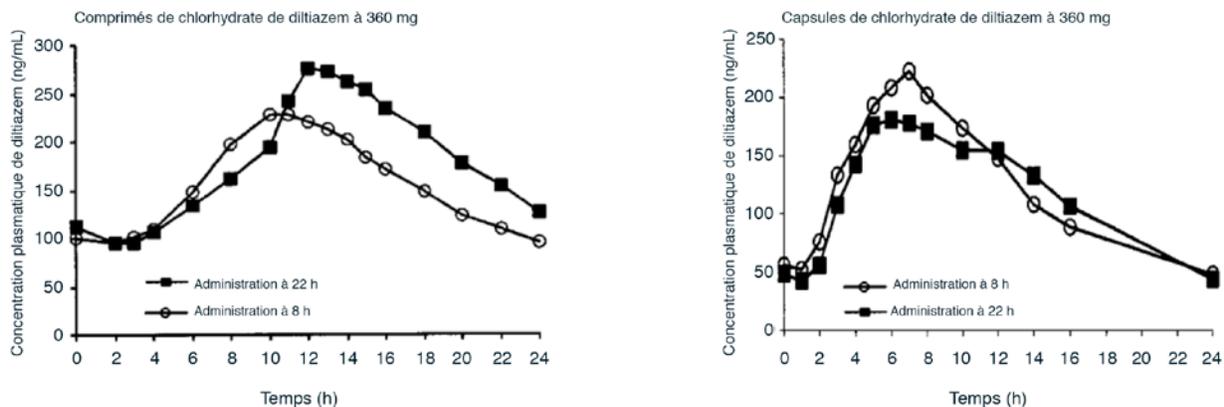


Figure 1. Variation de la concentration plasmatique du diltiazem à l'état d'équilibre en fonction du temps, sur une période de 24 heures¹.

¹ Les données des graphiques proviennent de différentes études.

Aucune étude ayant comparé directement la biodisponibilité relative des comprimés de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée et des capsules de chlorhydrate de diltiazem n'est disponible.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants :** Le chlorhydrate de diltiazem n'a fait l'objet d'aucune étude pharmacocinétique chez les enfants.
- **Personnes âgées :** Le chlorhydrate de diltiazem n'a fait l'objet d'aucune étude pharmacocinétique chez les personnes âgées. On sait cependant qu'il faut être prudent lorsque l'on administre du diltiazem aux personnes âgées (65 ans ou plus). La fréquence des manifestations indésirables est d'environ 13 % plus élevée dans ce groupe d'âge.
- **Sexe :** Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les femmes et les hommes relativement à l'ASC ($p = 0,099$) et à la C_{max} ($p = 0,295$) lors d'études de pharmacocinétique menées chez des volontaires en bonne santé.
- **Origine ethnique :** Les effets de la race sur la pharmacocinétique du diltiazem n'ont fait l'objet d'aucune étude.
- **Insuffisance hépatique :** La pharmacocinétique du chlorhydrate de diltiazem n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

- **Insuffisance rénale** : La pharmacocinétique du chlorhydrate de diltiazem n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

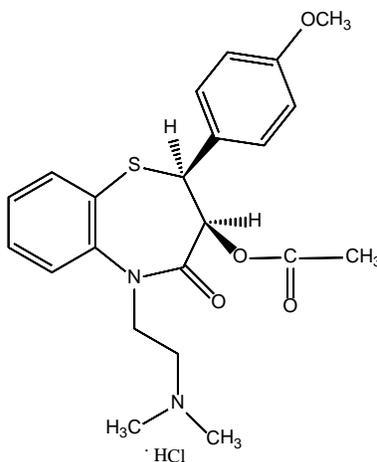
Dénomination commune : Chlorhydrate de diltiazem

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

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

Masse moléculaire : 450,98 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de diltiazem est hautement soluble dans l'acide formique et se dissout librement dans l'eau, le méthanol et le chloroforme. Il est soluble dans l'éthanol absolu et l'anhydride acétique et pratiquement insoluble dans le benzène. Son pKa est de 7,7 et son point de fusion est de 210 °C à 215 °C. Les comprimés TEVA-DILTIAZEM XC consistent en préparations à libération modifiée contenant 180 mg, 240 mg, 300 mg ou 360 mg de chlorhydrate de diltiazem.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Plan des essais et démographie des études

Une étude clinique a été menée chez des sujets présentant une hypertension artérielle légère ou modérée et une autre chez des sujets atteints d'angine chronique stable.

Tableau 5

Étude n°	Posologie, voie d'administration et durée de l'essai	Sujets (n = nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe (H/F)
Hypertension Essai à répartition aléatoire et à double insu contrôlé par placebo mené auprès de groupes parallèles afin d'évaluer la relation dose-réponse	Comprimé, orale, 13 semaines	Randomisés : 478 Finissants : 429	52,2 ans (26 – 75 ans)	Hommes : 63,4 %
Angine de poitrine Essai multicentrique à répartition aléatoire et à double insu contrôlé par placebo mené auprès de groupes parallèles afin d'évaluer la relation dose-réponse	Comprimé, orale, 3 semaines	Randomisés : 311 Finissants : 296	63,2 – 65,4 par groupe de traitement (33 – 84 ans)	Hommes (par groupe de traitement): 73,8 % – 88,7 %

14.2 Résultats d'étude

Hypertension

Utilisant une préparation de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée pour essai clinique dont l'enrobage était identique à celui des comprimés de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée, une étude clinique à double insu a comparé les effets de doses de 120 mg, 240 mg, 360 mg et 540 mg administrées une fois par jour au coucher pendant 7 semaines avec ceux d'une dose de 360 mg administrée le matin. La dose de 540 mg n'est pas approuvée au Canada.

Dans les groupes ayant pris 120 mg, 240 mg, 360 mg ou 540 mg en soirée, la baisse moyenne de la tension artérielle diastolique entre 6 h et midi, mesurée par monitoring ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), était, après correction en fonction du placebo, de respectivement 4,7, 8,9, 10,2 et 14,8 mmHg. Dose-dépendantes, ces baisses de la tension artérielle diastolique étaient toutes significativement différentes, sur le plan statistique, de celle observée avec le

placebo, quelle que fût la dose administrée. La dose de 360 mg administrée au coucher a produit une réduction de la tension artérielle diastolique entre 6 h et midi qui dépassait de 3,3 mmHg celle obtenue avec la dose matinale de 360 mg, ce qui constitue une hausse statistiquement significative.

L'évaluation de la tension artérielle diastolique moyenne en position assise à 8 h a permis de constater les variations suivantes, par rapport aux valeurs initiales : placebo : 6,6 mmHg; 120 mg *hs* : 10,5 mmHg; 240 mg *hs* : 13,1 mmHg; 360 mg *hs* : 15,5 mmHg; 540 mg *hs* : 20,3 mmHg, avec $p < 0,0001$ pour toutes les doses comparativement aux valeurs initiales. Avec la dose matinale de 360 mg, une baisse moyenne de 10,8 mmHg a été notée, $p < 0,0001$. Lors de la mesure de la tension artérielle à 18 h, les baisses suivantes ont été notées : placebo : 5,5 mmHg; 120 mg *hs* : 5,2 mmHg; 240 mg *hs* : 8,7 mmHg; 360 mg *hs* : 10,3 mmHg; 540 mg *hs* : 14,1 mmHg, avec $p < 0,0001$ pour toutes les doses comparativement aux valeurs initiales. Avec la dose matinale de 360 mg, une baisse moyenne de 13,1 mmHg a été notée, $p < 0,0001$.

Angine de poitrine

Une étude à double insu menée chez 311 patients atteints d'angine chronique stable a comparé les effets d'une préparation pour essai clinique de comprimés de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée administrée le soir à raison de 180, 360 et 420 mg avec ceux d'un placebo ainsi qu'avec ceux d'une dose de 360 mg administrée le matin. La dose de 420 mg n'est pas approuvée au Canada. Par comparaison avec le placebo, toutes les doses administrées en soirée ont entraîné une augmentation de la tolérance à l'effort mesurée 21 heures après l'administration du produit, c'est-à-dire au moment où les concentrations plasmatiques de diltiazem étaient à leur plus bas niveau. L'effet médian, corrigé en fonction du placebo, était de 20 à 28 secondes pour les trois doses; aucune relation dose-effet n'a été observée, c.-à-d. que les doses plus élevées n'ont pas entraîné d'augmentation constante de la tolérance à l'effort. La dose de 360 mg administrée le matin a elle aussi entraîné une amélioration de la tolérance à l'effort, mesurée 25 heures plus tard. Conformément aux attentes, l'effet était moins prononcé que celui observé après une période de seulement 21 heures suivant l'administration du produit en soirée. L'effet du produit sur la tolérance à l'effort était plus marqué lorsque les concentrations plasmatiques des comprimés de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée étaient maximales que lorsqu'elles étaient minimales.

Biodisponibilité comparative

Le système de libération prolongée des comprimés de chlorhydrate de diltiazem est conçu pour l'administration au coucher, produisant des concentrations plasmatiques maximales de diltiazem le matin.

Une étude unique a observé des concentrations plasmatiques de diltiazem décelables dans les 3 à 4 heures ayant suivi l'administration, au coucher, de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée à des sujets à jeun. Quant aux concentrations maximales, elles ont été observées entre 11 et 18 heures suivant l'administration de la dose. Pendant les six premières heures faisant suite à l'administration d'une dose unique, la biodisponibilité du diltiazem se situe entre

2,5 % et 16 %. La demi-vie d'élimination apparente des comprimés de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée est de 6 à 9 heures, que le produit soit administré sous forme de dose unique ou de doses multiples.

L'administration d'un comprimé unique de 360 mg de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée le soir plutôt que le matin a entraîné une augmentation de l'exposition systémique et de l'exposition maximale de respectivement 18 % et 11 %. À l'état d'équilibre, l'administration en soirée plutôt que le matin a entraîné une augmentation de l'exposition systémique et l'exposition maximale de respectivement 22 % et 16 %.

Afin d'évaluer les interactions potentielles entre les aliments et le médicament, on a administré à des sujets à jeun ou non une dose unique de 360 mg de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée le matin. En comparant les valeurs obtenues chez les sujets repus avec celles observées chez les sujets à jeun, le rapport des moyennes s'est établi à 112,4 % pour l'ASC_τ (IC₉₀ % : 101,2 – 124,9) et à 104,0 % (IC₉₀ % : 92,9 – 116,5) pour la C_{max} ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau 6 ci-dessous présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem à 360 mg —TEVA-DILTIAZEM XC (Cobalt Pharmaceutical Company) et Tiazac[®] XC (Biovail Pharmaceuticals Canada) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative croisée pivot, menée à double insu chez 35 volontaires en bonne santé de sexe masculin et de sexe féminin ayant reçu, après répartition aléatoire, une dose orale unique des médicaments alors qu'ils étaient à jeun.

Tableau 6 — Données de biodisponibilité comparatives mesurées après l'administration de comprimés à libération prolongée TEVA-DILTIAZEM XC (chlorhydrate de diltiazem) et Tiazac[®] XC de chacun 360 mg à des sujets à jeun

Diltiazem (1 × 360 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _τ (ng•h/mL)	3487,3 3920,8 (50,7)	3395,9 3896,8 (50,2)	102,7	96,0 – 109,8
ASC _∞ (ng•h/mL)	3632,8 4089,2 (50,8)	3621,3 [#] 4197,3 (48,6)	100,3	94,0 – 107,0

Diltiazem (1 × 360 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence [†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
C _{max} (ng/mL)	182,6 201,1 (47,2)	180,3 208,8 (53,7)	101,3	91,1 – 112,6
t _{max} [§] (h)	11,0 (6,0 – 15,0)	11,0 (6,0 – 16,0)		
t _½ [€] (h)	8,3 (26,4)	8,5 [#] (25,1)		

* Comprimés à libération prolongée TEVA-DILTIAZEM XC (chlorhydrate de diltiazem) à 360 mg fabriqués par Watson Laboratories Inc., Florida pour Cobalt Pharmaceuticals Company, Canada.

[†] Comprimés à libération prolongée Tiazac[®] XC (chlorhydrate de diltiazem) à 360 mg fabriqués par Biovail Pharmaceuticals Canada, Canada, achetés au Canada.

[§] Exprimé sous forme de médiane (intervalle) uniquement.

[€] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

N = 34

Le tableau 7 ci-dessous présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem à 360 mg —TEVA-DILTIAZEM XC (Cobalt Pharmaceutical Company) et Tiazac[®] XC (Biovail Pharmaceuticals Canada) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative croisée pivot, menée à double insu chez 29 volontaires en bonne santé de sexe masculin et de sexe féminin ayant reçu, après répartition aléatoire, une dose orale unique des médicaments alors qu'ils n'étaient pas à jeun.

Tableau 7 — Données de biodisponibilité comparatives mesurées après l'administration de comprimés à libération prolongée TEVA-DILTIAZEM XC (chlorhydrate de diltiazem) et Tiazac® XC de chacun 360 mg à des sujets non à jeun

Diltiazem (1 × 360 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	5236,6 5565,5 (35,6)	5007,9 5386,8 (37,7)	104,6	100,3 – 109,0
ASC _∞ (ng•h/mL)	5381,1 5743,7 (37,1)	5170,2 5597,6 (39,9)	104,1	99,8 – 108,6
C _{max} (ng/mL)	327,6 347,3 (34,1)	302,5 324,7 (36,3)	108,3	102,3 – 114,7
t _{max} [§] (h)	10,0 (6,0 – 12,0)	11,0 (8,0 – 14,0)		
t _½ [€] (h)	7,5 (22,2)	7,7 (26,8)		

* Comprimés à libération prolongée TEVA-DILTIAZEM XC (chlorhydrate de diltiazem) à 360 mg fabriqués par Watson Laboratories Inc., Florida pour Cobalt Pharmaceuticals Company, Canada.

† Comprimés à libération prolongée Tiazac® XC (chlorhydrate de diltiazem) à 360 mg fabriqués par Biovail Pharmaceuticals Canada, Canada, achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) uniquement.

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité aiguë

Voie	Animal	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)	IC ₉₅ % de la DL ₅₀ (mg/kg)
------	--------	------	--------------------------	---

d'administration				
p.o. (orale)	Souris	M et F	415 – 700	(343 – 736)
	Rat	M et F	560 – 810	(505 – 1004)
s.c.	Souris	M et F	260 – 550	(220 – 672)
i.p.	Souris	M et F	187 – 211	(165 – 211)
	Rat	M et F		(155 – 287)
i.v.	Souris	M et F	58 – 61	(52 – 69)
	Rat	M et F	38 – 39	(34 – 44)

Les effets toxiques sont survenus rapidement et la toxicité s'est manifestée notamment par la réduction de l'activité spontanée, le ptosis, l'horripilation, l'ataxie, la perte du tonus musculaire et du réflexe de redressement. La nécropsie macroscopique des animaux décédés et l'examen des survivants n'ont révélé aucune anomalie.

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

Toxicité subaiguë

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

Une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales a été observée chez les rats ayant reçu une dose intrapéritonéale de 25 mg/kg/jour pendant 30 jours. On a également noté une dégénérescence hyaloïde maculaire du cœur chez 50 % des rats faisant partie de l'étude.

Chez le chien, l'administration de doses de diltiazem de 25 mg/kg/jour par voie orale et de 5 mg/kg/jour par voie intraveineuse a entraîné une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales lors d'études de toxicité subaiguë d'une durée de 30 jours. Deux chiens sur cinq ayant reçu une dose orale de 50 mg/kg/jour sont décédés.

Toxicité chronique/Pouvoir carcinogène

Des doses de diltiazem de 5, 15 ou 30 mg/kg/jour ont été administrées à des souris femelles pendant 21 mois. Dans le cas des mâles, on a mis fin au traitement au bout de 20 mois en raison du bas taux de survie. Aucun signe d'augmentation de la fréquence de lésions néoplasiques ou

d'autres lésions dues à la toxicité du traitement n'a été observé lors des examens macroscopique et histopathologique.

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

Des doses orales de diltiazem de 5, 10 et 20 mg/kg/jour ont été administrées à des chiens pendant 12 mois. Une suppression dose-dépendante du gain pondéral a commencé à être observée au bout de 6 mois.

Pouvoir mutagène

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

Études de reproduction

Résultats chez la souris

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Observations chez la progéniture
Orale	10, 25, 50, 100, 200, 400	Jours 7 à 12	Nombreux cas de malformations rachidiennes aux doses > 50 mg/kg.
Orale	Doses uniques de 12,5, 25, 50, 100, 200	L'un des jours 7 à 14	Cas de fentes palatines et de malformations des membres ou du tronc plus nombreux chez les animaux ayant reçu 50 ou 100 mg/kg le jour 12. Prévalence plus élevée de malformations rachidiennes chez les animaux ayant reçu 50 ou 100 mg/kg le jour 9.

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Observations chez la progéniture
Intrapéritonéale	0,2, 3,1, 6,3, 12,5, 25	Jours 7 à 12	Augmentation de la mortalité fœtale aux doses de $\geq 12,5$ mg/kg. Aucun effet tératogène n'a été observé.
Intrapéritonéale	Doses uniques de 3,1, 6,3, 12,5, 25, 50	L'un des jours 5 à 16	Cas de brachydactylie et d'hématomes dans les membres chez les animaux ayant reçu 50 mg/kg le jour 13. Cas de malformations rachidiennes allant du thorax jusqu'au coccyx et de malformations des côtes chez les animaux ayant reçu une dose de ≥ 25 mg/kg le jour 9.

Résultats chez le rat

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Observations chez la progéniture
Orale	10, 30, 100	Jours 6 à 15	Absence d'effet tératogène.
Orale	Doses uniques de 300, 400, 600	L'un des jours 9 à 14	Fréquence considérable de cas de malformations squelettiques touchant les vertèbres et les sternèbres chez les animaux ayant reçu 400 mg/kg le jour 11. Œdème généralisé, queue courte ou absente à la dose de 600 mg/kg administrée le jour 12.
Intrapéritonéale	0,2, 2,0, 20, 40, 80	Jours 9 à 14	Brachydactylie et hématome dans la patte avant et la queue, et mortalité élevée à la dose de 80 mg/kg.
Intrapéritonéale	80	Jours 9 à 11	Anomalies vertébrales.
Intrapéritonéale	80	Jours 12 à 14	Brachydactylie, hématome dans la patte avant, difformité de la queue et mortalité fœtale élevée.

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Observations chez la progéniture
Intrapéritonéale	Dose unique de 80	L'un des jours 9 à 14	Augmentation de la mortalité fœtale le jour 11, atteignant 100 % le jour 12 et diminuant par la suite. L'administration de 80 mg/kg les jours 13 et 14 a provoqué des difformités des membres et de la queue. L'administration de 80 mg/kg le jour 11 a provoqué des difformités du rachis.
	Dose unique de 40	L'un des jours 11 à 14	Absence d'effet tératogène.

Résultats chez le lapin

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Observations chez la progéniture
Orale	17,5, 35, 70	Jours 6 à 18	Augmentation considérable des malformations squelettiques à la dose de 35 mg/kg. Avortement entre les jours 21 et 25 de la gestation chez toutes les femelles ayant reçu la dose de 70 mg/kg.
Intrapéritonéale	6,3, 12,5, 25	Jours 7 à 16	Augmentation considérable de la mortalité fœtale à la dose de 12,5 mg/kg, atteignant 100 % à la dose de 25 mg/kg. L'administration de la dose de 12,5 mg/kg a provoqué des anomalies squelettiques et des malformations externes dont la fréquence, en raison du nombre peu élevé de fœtus ayant survécu, n'était pas statistiquement significative.

Une fréquence significativement plus élevée de fentes palatines et de malformations des membres a été observée chez les petits de souris ayant reçu une dose unique de 50 ou de

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

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

Dans des études périnatales et postnatales, des rates ont reçu du diltiazem à raison de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour à partir du 14^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour après la naissance. Le diltiazem a été associé à une baisse du poids initial et du taux de survie des ratons. L'administration de 100 mg/kg/jour a entraîné des cas de dystocie. Les malformations de la rétine et de la langue étaient plus fréquentes chez les rejets des groupes recevant les doses de 30 mg et de 100 mg/kg/jour.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de Tiazac^{MD} XC (comprimés de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée) par Bausch Health Canada Inc. N° de contrôle de la présentation : 247563; 3 juin 2021.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rTEVA-DILTIAZEM XC

Comprimés de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre TEVA-DILTIAZEM XC, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur TEVA-DILTIAZEM XC.

À quoi TEVA-DILTIAZEM XC sert-il?

- TEVA-DILTIAZEM XC est utilisé pour le traitement de l'hypertension légère ou modérée. Normalement, on l'emploie lorsque les autres traitements antihypertenseurs n'ont pas été efficaces ou ont causé des effets secondaires.
- TEVA-DILTIAZEM XC est également utilisé pour le traitement de l'intolérance à l'effort causée par l'angine de poitrine (douleur thoracique). Il peut être employé avec d'autres médicaments contre la douleur thoracique lorsque ceux-ci ne procurent pas de soulagement suffisant.

Comment TEVA-DILTIAZEM XC agit-il?

TEVA-DILTIAZEM XC fait partie d'un groupe de médicaments appelés « bloqueurs des canaux calciques » ou « antagonistes du calcium ».

- TEVA-DILTIAZEM XC relaxe les artères, ce qui permet au sang de circuler plus facilement dans ces vaisseaux sanguins. Cet effet aide à abaisser la tension artérielle.
- TEVA-DILTIAZEM XC augmente l'apport d'oxygène au muscle cardiaque, ce qui aide à soulager la douleur thoracique.

Quels sont les ingrédients de TEVA-DILTIAZEM XC?

Ingrédient médicamenteux : Chlorhydrate de diltiazem

Ingrédients non médicamenteux : Amidon de maïs, cellulose microcristalline, cire de candelilla, dioxyde de titane, éthylcellulose, eudragit, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de polyéthylène, polysorbate, povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium, sucre, talc et triacétine

TEVA-DILTIAZEM XC est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg

Vous ne devez pas prendre TEVA-DILTIAZEM XC si :

- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous êtes une femme en âge de procréer, sauf si votre médecin et vous-même êtes convenus que vous devez prendre TEVA-DILTIAZEM XC;
- vous êtes allergique au diltiazem ou à l'un ou l'autre des ingrédients non médicinaux de TEVA-DILTIAZEM XC;
- votre tension artérielle est très basse (tension systolique < 90 mmHg);
- votre fréquence cardiaque est très lente (≤ 40 bpm);
- vous avez d'un trouble du rythme cardiaque et n'avez pas de stimulateur cardiaque;
- vous avez une insuffisance cardiaque grave accompagnée de liquide dans les poumons;
- vous prenez un médicament appelé *dantrolène*, utilisé pour traiter les spasmes musculaires intenses ou les fortes fièvres;
- vous prenez un médicament appelé *ivabradine*, utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque.

Avant de prendre TEVA-DILTIAZEM XC, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez récemment eu une crise cardiaque;
- vous souffrez d'une maladie cardiaque, hépatique ou rénale;
- vous faites de l'hyperglycémie ou du diabète;
- vous allaitez ou prévoyez le faire;
- vous avez 65 ans ou plus;
- vous avez des antécédents d'insuffisance cardiaque, de souffle court, de fréquence cardiaque lente ou de basse pression. Des cas de lésions rénales ont été signalés chez des patients atteints de telles affections.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-DILTIAZEM XC :

- les médicaments antifongiques dont le nom se termine en « azole ».
- les médicaments utilisés pour déprimer le système immunitaire, comme la cyclosporine.
- les somnifères, comme les benzodiazépines (midazolam, triazolam).
- les médicaments pour le cœur, comme l'amiodarone, la digoxine, la digitale, le flécaïdine, la nifédipine, la propafénone, la quinidine, le vérapamil, l'ivabradine.
- les anesthésiques.
- le lithium et l'imipramine, médicaments utilisés pour le traitement de certaines formes de maladie mentale.

- les médicaments employés pour dilater les vaisseaux sanguins, comme les nitrates à action rapide ou prolongée.
- les médicaments utilisés pour maîtriser les crises d'épilepsie, comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne.
- la warfarine, utilisée pour prévenir la formation de caillots sanguins.
- les médicaments appelés « statines », comme la simvastatine, qui sont des hypocholestérolémians.
- la théophylline, agent utilisé pour le traitement des problèmes respiratoires.
- la terfénaire ou la ranitine, médicaments utilisés pour le traitement des allergies.
- les médicaments utilisés pour le traitement des ulcères d'estomac, comme la cimétidine.
- certains antibiotiques, tels que l'érythromycine et la rifampine, ne doivent pas être employés avec TEVA-DILTIAZEM XC. En cas de doute, consultez votre pharmacien.
- les produits renfermant du calcium, comme les multivitamines avec minéraux.
- les anti-inflammatoires tels que la méthylprednisolone et autres corticostéroïdes.
- le dantrolène, agent utilisé pour le traitement des spasmes musculaires intenses et des fortes fièvres.
- l'acide acétylsalicylique (Aspirin®) ou les anticoagulants.
- les agents de contraste, utilisés en radiologie (rayons X).

Alcool

La consommation d'alcool pendant le traitement par TEVA-DILTIAZEM XC peut causer une diminution de la tension artérielle lors du passage de la position assise ou couchée à la position debout. La survenue de cet effet est plus probable après la première dose ou après une augmentation de la posologie. Si vous avez des étourdissements ou une sensation de tête légère, si vous vous évanouissez, ou si votre tension artérielle diminue ou que votre fréquence cardiaque augmente, faites-le savoir à votre médecin.

Jus de pamplemousse

La consommation de jus de pamplemousse pendant le traitement par TEVA-DILTIAZEM XC peut causer des maux de tête, des battements cardiaques irréguliers, de l'œdème (enflure), un gain de poids inexplicable et des douleurs thoraciques. Si cela vous arrive, faites-le savoir à votre médecin, car il pourrait vous recommander d'éviter le jus de pamplemousse durant le traitement par TEVA-DILTIAZEM XC.

Utilisation de TEVA-DILTIAZEM XC

- Prenez TEVA-DILTIAZEM XC une fois par jour au coucher.
- TEVA-DILTIAZEM XC peut être pris avec ou sans nourriture.
- Il est important de prendre TEVA-DILTIAZEM XC à peu près à la même heure chaque jour, au coucher.
- Les comprimés TEVA-DILTIAZEM XC ne doivent pas être mâchés ou écrasés.

Dose habituelle

Hypertension : La dose de départ habituelle est de 180 mg à 240 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 360 mg, une fois par jour.

Douleur thoracique (angine de poitrine) : Le médecin décidera de la dose qui vous convient le mieux. En général, la dose de départ est de 180 mg une fois par jour. Votre dose pourrait être majorée lentement (sur une période de 7 à 14 jour). La dose quotidienne maximale est de 360 mg, une fois par jour.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-DILTIAZEM XC, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que possible, sauf si l'heure de la prochaine approche. Si tel est le cas, laissez tomber la dose omise et prenez la suivante au moment habituel. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Effets secondaires possibles de TEVA-DILTIAZEM XC

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-DILTIAZEM XC. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Maux de tête, étourdissements, malaise
- Nausées (envie de vomir)
- Bouffées vasomotrices (rougeur du visage) ou sensation inhabituelle de chaleur
- Éruption cutanée
- Enflure temporaire
- Fatigue et faiblesse inhabituelles
- Malaise gastrique ou indigestion

Étant donné que TEVA-DILTIAZEM XC peut perturber les résultats des tests de sang, votre professionnel de la santé déterminera le moment opportun pour faire ces analyses et il en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Réaction allergique: Éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Battements cardiaque rapides, lents ou irréguliers		√	
Hypotension (basse pression) : Étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vue brouillée, nausées, vomissements, fatigue (peut survenir lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout)	√		
Œdème périphérique (enflure des jambes ou des mains) : Enflure ou gonflement des jambes, des chevilles ou des mains, sensation de lourdeur, de douleur ou de raideur		√	
Infection des voies respiratoires (un rhume) : Écoulement nasal ou congestion nasale, mal de gorge, toux, congestion des sinus, courbatures, maux de tête, éternuements, fièvre, sensation de malaise général		√	
Peu fréquent			
Angine de poitrine (douleur thoracique) : Inconfort dans l'épaule, le bras, le dos, la gorge, la mâchoire ou les dents, douleur ou pression dans la poitrine		√	
Dépression (humeur triste persistante) : Difficulté à dormir ou sommeil excessif, modifications de l'appétit ou du poids, sentiment d'inutilité, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des activités sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou idées suicidaires. Si vous avez des	√		

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
antécédents de dépression, celle-ci pourrait s'aggraver.			
Problèmes oculaires : Vision floue, cécité, augmentation de la sensibilité des yeux à la lumière, douleur ou rougeur oculaires, enflure et démangeaison des paupières	√		
Bloc cardiaque (anomalie du système de conduction électrique du cœur) : Sensation de tête légère, évanouissement, battements cardiaques irréguliers			√
Insuffisance cardiaque : Essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, toux, manque d'appétit, nausées, battements cardiaques rapides ou irréguliers, diminution de la capacité à fournir un effort		√	
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : Augmentation de la faim et de la soif, mictions fréquentes, maux de tête dus à la faim et à la soif, vue brouillée, fatigue	√		
Rare			
Problèmes rénaux : Nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, sécheresse de la peau, irritabilité, urines foncées, augmentation ou diminution du débit urinaire, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, prise de poids (due à la rétention liquidienne), perte de l'appétit, résultats anormaux des tests de sang, modifications de l'état mental (sommolence, confusion, coma)		√	
Problèmes hépatiques : Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées, douleur ou enflure gastriques, nausées, vomissements, fatigue inhabituelle		√	
Réactions cutanées graves : Fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions			√

Effets secondaires graves : Fréquence et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
lymphatiques, sensation grippale, cloques et peau qui pèle – peut débuter dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et se propager à d'autres parties du corps –, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, sensation de soif, diminution de la fréquence des mictions, diminution de la quantité d'urine.			

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.

Conservation

- Conservez les comprimés à la température ambiante (15 °C à 30 °C).

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

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-DILTIAZEM XC :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Ce dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 29 juin 2022