

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrSANDOZ DILTIAZEM T
Chlorhydrate de diltiazem
Capsules à libération prolongée de 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg, oral

Norme du fabricant

Agent antihypertenseur / Antiangineux

Sandoz Canada Inc.
110 rue de Lauzon
Boucherville, QC, Canada
J4B 1E6

Date d'approbation initiale :
7 mars 2006
Date de révision :
17 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 272135

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	2023-03
--------------------------------------	---------

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU 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	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
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 dans les essais cliniques.....	12
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	13

8.5	Effets indésirables identifiés après la mise en marché	14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
9.1	Interactions médicamenteuses graves	15
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	15
9.3	Interactions médicament-comportement	15
9.4	Interactions médicament-médicament.....	16
9.5	Interactions médicament-aliment	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	23
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	23
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	24
10.1	Mode d'action	24
10.2	Pharmacodynamie	25
10.3	Pharmacocinétique	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	27
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	28
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....		29
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	29
14	ESSAIS CLINIQUES.....	30
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	30
15	MICROBIOLOGIE.....	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	36
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		37

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Sandoz Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération prolongée) est indiqué pour:

- **Hypertension essentielle**

Sandoz Diltiazem T est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée.

L'innocuité de l'administration concomitante de Sandoz Diltiazem T et d'autres antihypertenseurs n'a pas été établie.

- **Angine chronique stable**

Sandoz Diltiazem T est indiqué pour le traitement de l'angor chronique stable (angine de poitrine associée à l'effort) sans manifestation de vasospasme chez les patients qui restent symptomatiques en dépit de doses adéquates de bêta-bloquants et/ou de dérivés nitrés organiques, ou qui ne peuvent tolérer ces agents (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association avec les bêta-bloquants](#)).

Sandoz Diltiazem T peut être essayé en association avec des bêta-bloquants chez les patients présentant un angor chronique stable et dont la fonction ventriculaire est normale. Quand on instaure un tel traitement d'association, il faut surveiller les patients de près (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association avec les bêta-bloquants](#)).

Comme l'innocuité et l'efficacité des capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem dans le traitement de l'angor instable ou vasospastique n'ont pas été démontrées, son utilisation dans ces indications n'est pas recommandée.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : L'administration du diltiazem aux personnes âgées requiert une attention particulière dans la titration du médicament (voir [7.1.4 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de diltiazem est contre-indiqué chez :

- les patients atteints de la maladie du sinus, sauf en présence d'un stimulateur ventriculaire cardiaque;
- les patients présentant un bloc AV du 2e ou du 3e degré;

- les patients avec une hypersensibilité connue au diltiazem ou aux excipients;
- les patients atteints d'une hypotension grave (tension artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg);
- les patients avec bradycardie sévère (plus bas que 40 battements par minute);
- les patients ayant subi un infarctus du myocarde et qui présentent une insuffisance ventriculaire gauche se manifestant par une congestion pulmonaire;
- les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer;
- durant l'allaitement;
- en cas d'utilisation concomitante d'une perfusion de dantrolène;
- en cas d'utilisation concomitante d'ivabradine;
- en cas d'utilisation concomitante de mésylate de lomitapide, cela peut amener une augmentation de concentration de mésylate de lomitapide due à l'inhibition de CYP3A4 (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Les capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem ne se sont pas avérées être bioéquivalentes aux autres formes de diltiazem (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Hypertension artérielle

En monothérapie, la dose initiale habituelle est de 180 à 240 mg une fois par jour; cependant, certains patients répondent à la dose de 120 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 maximale est de 360 mg par jour.

Il se peut qu'on doive ajuster la dose de Sandoz Diltiazem T ou celle des antihypertenseurs concomitants quand on ajoute un produit à un autre (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Association avec les bêta-bloquants](#)).

Angine de poitrine

Les doses utilisées dans le traitement de l'angine de poitrine doivent être ajustées selon les besoins du patient, en commençant par une dose de 120 à 180 mg une fois par jour. Il se peut que certains patients répondent à des doses plus élevées pouvant atteindre 360 mg une fois par jour. Si un ajustement posologique est nécessaire, il doit s'effectuer sur une période de 7 à 14 jours.

L'expérience clinique avec des doses supérieures à 360 mg est limitée. Cependant, la fréquence

des manifestations indésirables s'accroît à mesure qu'augmente la dose; la relation dose-effet est la plus forte dans les cas de bloc AV du 1er degré, d'étourdissements et de bradycardie sinusale. Par conséquent, les doses supérieures à 360 mg ne sont pas recommandées.

4.4 Administration

Les capsules de Sandoz Diltiazem T ne doivent pas être croquées ni écrasées.

4.5 Dose oubliée

Si vous avez manqué une dose, prenez-la dès que possible. Par contre, si le temps de prendre votre prochaine dose est pratiquement venu, ne prenez pas la dose oubliée et prenez seulement la prochaine dose prévue à l'horaire. Ne prenez pas deux doses en même temps.

5 SURDOSAGE

On a noté des cas de surdosage par le diltiazem à des doses allant de moins de 1 g à 18 g. Dans la plupart des cas à issue fatale, plusieurs médicaments avaient été ingérés en même temps.

Les effets observés après surdosage par le diltiazem comprenaient: bradycardie sinusale avec ou sans dissociation isorythmique, hypotension marquée pouvant aller jusqu'au collapsus, lésion rénale, arrêt sinusal, bloc cardiaque, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque et insuffisance cardiaque. Dans la plupart des cas de surdosage, on a décrit un certain nombre de mesures médicales de soutien, et/ou l'administration de médicaments. La bradycardie et le bloc cardiaque ont fréquemment répondu de façon favorable à l'administration d'atropine; mais on a aussi souvent utilisé la stimulation cardiaque pour traiter le bloc cardiaque. Pour maintenir la tension artérielle, on a administré des liquides et des vasopresseurs; dans les cas d'insuffisance cardiaque, on a administré des agents inotropes. De plus, certains patients ont reçu un traitement de ventilation assistée, de lavage d'estomac, de charbon activé et de calcium IV.

L'administration de calcium par voie intraveineuse en vue de corriger les effets pharmacologiques du surdosage de diltiazem n'est pas toujours efficace. Dans quelques cas signalés où le surdosage par des bloqueurs de canaux calciques ayant entraîné une hypotension et une bradycardie était initialement réfractaire à l'atropine, on a obtenu une meilleure réponse à l'atropine après l'administration de calcium par voie i.v. Dans certains cas, le calcium i.v. a été administré (1 g de chlorure de calcium ou 3 g de gluconate de calcium) pendant 5 minutes, puis de façon répétée toutes les 10 à 20 minutes au besoin. Le gluconate de calcium a également été administré en perfusion continue à raison de 2 g l'heure pendant 10 heures. Des perfusions de calcium pendant 24 heures ou plus peuvent être nécessaires. Il faut surveiller les patients en vue de détecter tout signe d'hypercalcémie.

Dans le cas d'un surdosage ou d'une réponse exagérée, on devra utiliser des mesures de soutien appropriées, accompagnées d'un lavage gastrique. On peut envisager les mesures suivantes :

Bradycardie

Administrer de l'atropine. En l'absence d'une réponse au blocage vagal, administrer de

l'isoprotérénol avec prudence.

Bloc AV de degré élevé

Même traitement que pour la bradycardie. Un bloc AV du 3e degré persistant doit être traité par stimulation cardiaque.

Insuffisance cardiaque

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

Hypotension

Vasopresseurs (p. ex., dopamine ou bitartrate de lévartérénol). Le traitement et la posologie dépendront de la gravité de la situation clinique ainsi que du jugement et de l'expérience du médecin traitant.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules : 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg	Dioxyde de titane, gélatine, sphères de sucre, éthylcellulose, polysorbate, polyméthacrylate, hydroxypropylméthylcellulose, stéarate de magnésium, povidone et talc. Colorants: oxyde de fer noir (180 mg et 300 mg), D&C rouge n° 28 (120 mg, 240 mg et 300 mg), FD&C bleu n° 1 (120 mg, 240 mg and 300mg), FD&C vert n° 3 (180 mg, 240 mg et 360 mg)

Les capsules à libération prolongée de Sandoz Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem) sont offertes dans les teneurs suivantes :

- Les capsules de Sandoz Diltiazem T 120 mg sont fournies en bouteilles de 100. Chaque

capsule de gélatine, à chapeau et corps opaques violets, porte l'impression RXP 120 en blanc sur le corps et contient des pastilles rondes de couleur blanc cassé.

- Les capsules de Sandoz Diltiazem T 180 mg sont fournies en bouteilles de 100. Chaque capsule de gélatine, à chapeau opaque vert et corps opaque blanc, porte l'impression RXP 180 en noir sur le corps et contient des pastilles rondes de couleur blanc cassé.
- Les capsules de Sandoz Diltiazem T 240 mg sont fournies en bouteilles de 100. Chaque capsule de gélatine, à chapeau opaque violet et corps opaque vert, porte l'impression RXP 240 en blanc sur le corps et contient des pastilles rondes de couleur blanc cassé.
- Les capsules de Sandoz Diltiazem T 300 mg sont fournies en bouteilles de 100. Chaque capsule de gélatine, à chapeau opaque violet et corps opaque blanc, porte l'impression RXP 300 en noir sur le corps et contient des pastilles rondes de couleur blanc cassé.
- Les capsules de Sandoz Diltiazem T 360 mg sont fournies en bouteilles de 100. Chaque capsule gélatineuse, à chapeau et corps opaques verts, porte l'impression RXP 360 en blanc sur le corps et contient des pastilles rondes de couleur blanc cassé.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cardiovasculaire

Conduction cardiaque

Le 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 souffrant 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 sur 3007 patients, ou 0,43 %). L'administration concomitante de diltiazem et de bêta-bloquants 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 s'employer avec précaution et sous étroite surveillance médicale dans les cas d'insuffisance cardiaque congestive (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients utilisant du diltiazem à des doses thérapeutiques. Les patients plus à risque semblent avoir une fonction ventriculaire gauche réduite, une bradycardie sévère ou une hypotension sévère.

Avant l'anesthésie générale, l'anesthésiste doit être informé de la poursuite du traitement par le diltiazem. La dépression de la contractilité cardiaque, de la conductivité et de l'automatisme, ainsi que la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques, les anesthésiques peuvent être potentialisées par les inhibiteurs calciques.

Association avec les bêta-bloquants

L'association du diltiazem à des bêta-bloquants commande la prudence, car on a observé chez certains patients des effets additifs sur la fréquence cardiaque, la conduction cardiaque, la tension artérielle ou la fonction ventriculaire gauche. Une étroite surveillance médicale est recommandée.

En règle générale, on ne doit pas administrer de diltiazem aux patients présentant une insuffisance ventriculaire gauche s'ils reçoivent déjà des bêta-bloquants. 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.

Le diltiazem n'offre aucune protection contre les dangers d'un arrêt brusque du traitement aux bêta-bloquants, et la cessation de ce dernier doit être effectuée par réduction progressive de la dose du bêta-bloquant.

Hypotension

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

Patients ayant subi un infarctus du myocarde

L'instauration d'un traitement par 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.

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.

Gastro-intestinal

Le diltiazem a un effet inhibiteur sur la motilité intestinale. Par conséquent, il doit être utilisé avec prudence chez les patients à risque de développer une obstruction intestinale.

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 correspondant à une lésion hépatique aiguë ont été

observés. Ces réactions ont disparu à l'arrêt du traitement. Bien qu'aucun lien de cause à effet n'ait été établi, on soupçonne une réaction d'hypersensibilité déclenchée par le diltiazem (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Comme avec tout médicament administré pendant une longue période, il est recommandé de vérifier régulièrement les paramètres de laboratoire.

En raison de l'importance du métabolisme du chlorhydrate de diltiazem par le foie, et de son excrétion par le rein et dans la bile, il est recommandé, chez les insuffisants hépatiques ou rénaux, de surveiller les paramètres de laboratoire et de procéder à l'augmentation progressive de la dose avec prudence (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Insuffisance hépatique

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration du diltiazem à des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. En raison de l'importance du métabolisme du diltiazem par le foie, et de son excrétion par le rein et dans la bile, il est recommandé, chez les insuffisants hépatiques ou rénaux, de surveiller les paramètres de laboratoire relatifs à la fonction rénale ou hépatique et de procéder à l'augmentation progressive de la dose avec prudence (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Système nerveux

Les bloqueurs de canaux calciques, tels que le diltiazem, peuvent être associés à des changements d'humeur, incluant de la dépression (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Rénale

Insuffisance rénale aiguë

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

Insuffisance rénale

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration du diltiazem à des patients atteints d'insuffisance rénale. En raison de l'importance du métabolisme du diltiazem par le foie, et de son excrétion par le rein et dans la bile, il est recommandé, chez les insuffisants rénaux, de surveiller les paramètres de laboratoire relatifs à la fonction rénale et de procéder à l'augmentation progressive de la dose avec prudence (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Système respiratoire

L'utilisation de diltiazem peut induire des bronchospasmes, incluant une aggravation de l'asthme, et ce spécialement chez les patients ayant une hyperactivité bronchiale préexistante. Certains cas ont été signalés après une augmentation de la dose. Les patients devraient être

suivis pour les signes et symptômes de détresse respiratoire durant leur traitement avec diltiazem.

Affections dermatologiques

Les effets d'ordre dermatologique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) peuvent être passagers et disparaître avec la poursuite du traitement par diltiazem. Dans certains cas, bien que peu fréquents, l'éruption cutanée a progressé pour faire place à un érythème polymorphe ou à une érythrodermie. Si la réaction cutanée persiste, il faut cesser l'administration du médicament.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Chez l'animal, on a observé des malformations fœtales et des effets indésirables sur la gestation. Dans des études effectuées avec des doses répétées, on a observé une forte incidence de malformations de la colonne vertébrale dans la progéniture de souris recevant plus de 50 mg/kg de chlorhydrate de diltiazem par voie orale.

7.1.2 Allaitement

Le diltiazem passe dans le lait humain. Une observation semble indiquer que les concentrations de diltiazem dans le lait maternel se rapprochent des taux sériques. Si on juge essentiel d'administrer Sandoz Diltiazem T à la mère, il faudra nourrir le bébé autrement.

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

L'administration du diltiazem aux personnes âgées (65 ans et 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 est donc conseillé de faire preuve de prudence lors de l'augmentation progressive de la dose.

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 1er 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 dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Angine de poitrine

L'innocuité de diltiazem a été évaluée chez 158 patients atteints d'une angine de poitrine chronique stable et traités avec le chlorhydrate de diltiazem à des doses de 120 à 360 mg par jour, et chez 50 patients traités par un placebo. Trente-trois pour cent (33 %) des patients traités par le chlorhydrate de diltiazem ont présenté un ou plusieurs effets indésirables, par rapport à 18 % dans le groupe placebo. L'arrêt du traitement en raison d'effets indésirables a été nécessaire chez 3 patients qui recevaient le chlorhydrate de diltiazem à 240 mg par jour. Les manifestations indésirables les plus courantes étaient les suivantes : céphalées (8 %), douleurs (4 %), étourdissements (3 %) et œdème périphérique (2 %).

Les pourcentages d'effets secondaires signalés par système ont été les suivants :

Insuffisances cardiaques : œdème périphérique (1,8 %), palpitations (1,2 %), arythmie (1,2 %).

Système nerveux central : céphalées (8,2 %), asthénie (0,6 %), étourdissements (3,1 %).

Appareil digestif : constipation (1,2 %), dyspepsie (1,2 %).

Autres : douleurs (3,7 %), pharyngite (1,8 %), augmentation de la toux (1,2 %), goutte (1,2 %), éruptions cutanées (1,2 %), hyperglycémie (1,2 %), albuminurie (1,2 %), cristallurie (1,2 %), dyspnée (0,6 %), infections (0,6 %).

Hypertension artérielle

On a procédé à une évaluation de l'innocuité du produit dans des études contrôlées par placebo portant sur 345 patients hypertendus (chlorhydrate de diltiazem n = 243; placebo n = 102) traités par le chlorhydrate de diltiazem à des doses allant jusqu'à 360 mg par jour. Les effets indésirables les plus couramment observés ont été : céphalées (13 %), œdème (5 %), troubles gastro-intestinaux (5 %), douleurs (4 %), vasodilatation (3 %), asthénie (3 %), étourdissements (3 %) et palpitations (2 %).

Les pourcentages d'effets secondaires signalés par système ont été les suivants :

Insuffisances cardiaques : œdème, notamment œdème périphérique (5 %), vasodilatation, notamment hypotension, syncope et bouffées vasomotrices (3 %), palpitations (2 %) et tachycardie (1 %).

Système nerveux central : céphalées (13 %), asthénie (3 %), étourdissements (3 %), raideur du cou (1 %), nervosité (1 %), paresthésie (1 %).

Appareil digestif : troubles gastro-intestinaux, y compris dyspepsie, nausées (5 %), constipation (1 %), anorexie (1 %), sécheresse de la bouche (1 %).

Autres : douleurs (4 %), pharyngite (2 %), rhinite (1 %), dyspnée (1 %), réactions allergiques (1 %), polyurie (1 %), éruption cutanée (1 %).

Les effets indésirables les plus couramment observés chez les patients sous placebo dans ces essais cliniques ont été : céphalées (17 %), œdème (3 %), troubles gastro-intestinaux (2 %), douleurs (5 %), vasodilatation (1 %), asthénie (6 %), étourdissements (4 %), palpitations (2 %), pharyngite (2 %), rhinite (2 %), dyspnée (1 %), nervosité (2 %), paresthésie (2 %), tachycardie (2 %).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Insuffisances cardiaques : angor, anomalies à l'ECG, arythmie, bloc AV (du 2e ou 3e degré), bloc de branche, extrasystoles ventriculaires, hypotension, insuffisance cardiaque congestive, palpitations, syncope, tachycardie.

Dermatologiques : pétéchies, photosensibilité, prurit, urticaire.

Troubles oculaires : amblyopie, irritation des yeux.

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

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

Investigations : élévations légères de l'AST, de l'ALT, de la LDH et de la phosphatase alcaline (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Lésions hépatiques](#)).

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

Troubles du système nerveux et psychiatriques : acouphènes, amnésie, anomalie de la démarche, dépression, hallucinations, insomnie, modification de la personnalité, nervosité, paresthésie, rêves anormaux, somnolence, 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 identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables signalés au cours de l'expérience après commercialisation sont dérivés de rapports spontanés et, par conséquent, la fréquence de ces effets indésirables n'est pas connue.

Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombocytopénie, anémie hémolytique, augmentation du temps de saignement, leucopénie

Système nerveux et troubles psychiatriques : changements d'humeur, y compris dépression, symptômes extrapyramidaux

Affections cardiaques : bloc sino-auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, arrêt des sinus, arrêt cardiaque (asystolie)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : bronchospasme (y compris aggravation de l'asthme)

Affections gastro-intestinales : hyperplasie gingivale

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

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : photosensibilité (y compris kératose lichénoïde au niveau des zones cutanées exposées au soleil), œdème angio-neurotique, érythème polymorphe (y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique), sudation, dermatite exfoliatrice (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), pustulose exanthématique aiguë généralisée, occasionnellement érythème desquamatif avec ou sans fièvre, réactions allergiques, alopecie, purpura

Affections vasculaires : un certain nombre de cas bien connus d'éruptions cutanées généralisées, certains caractérisés comme une vascularite leucocytoclastique

Affections hépatobiliaires : hépatite

Troubles rénaux : lésion / insuffisance rénale aiguë

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : gynécomastie

Troubles oculaires : rétine détachée, rétinopathie

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : myopathie

Des cas isolés d'œdème de Quincke ont été signalés. L'œdème de Quincke peut s'accompagner de difficultés respiratoires. De plus, des événements tels que l'infarctus du myocarde ont été observés qui ne se distinguent pas facilement de l'histoire naturelle de la maladie chez ces patients. Cependant, une relation de cause à effet définitive entre ces événements et le traitement par chlorhydrate de diltiazem reste à établir.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- En cas d'utilisation concomitante d'une perfusion de dantrolène.
- En cas d'utilisation concomitante d'ivabradine.
- En cas d'utilisation concomitante de mésylate de lomitapide.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Comme avec tous les médicaments, la prudence est de rigueur quand on traite des patients avec plusieurs médicaments. La biotransformation du diltiazem, un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), est principalement assurée par le CYP3A4, une isoenzyme du cytochrome P450. Le diltiazem est également un inhibiteur du CYP3A4 (modéré) et de la P-gp.

La coadministration du diltiazem avec d'autres agents suivant la même voie de biotransformation, ou qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes, peut modifier la biodisponibilité du diltiazem ou de ces agents. Quand on commence ou arrête un traitement concomitant par diltiazem, il se peut qu'on doive ajuster la posologie des médicaments subissant des métabolismes similaires, en particulier ceux qui ont un coefficient thérapeutique faible, et surtout dans les cas d'insuffisance rénale ou hépatique, afin de maintenir des taux sanguins thérapeutiques optimaux.

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool

L'alcool peut avoir un effet hypotenseur. L'administration concomitante avec des agents antihypertenseurs, y compris le diltiazem, peut entraîner des effets additifs sur la tension artérielle et l'orthostatisme. Les patients doivent être avertis que l'alcool peut potentialiser les effets hypotenseurs du diltiazem, en particulier au début du traitement et suite à une augmentation posologique. Il faut user de prudence en passant d'une position assise ou couchée à la position debout, et les patients doivent aviser leur médecin s'ils éprouvent des étourdissements, des sensations ébrieuses, une syncope, des troubles de la station debout ou de la tachycardie.

Troubles de la fonction et de l'identité sexuelle

Impuissance, difficultés sexuelles.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Interactions médicamenteuses rapportées ou potentielles

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique ou autres anti-agrégants 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 d'acétylsalicylates ou d'anti-agrégants plaquettaires en concomitance avec du diltiazem doit être entreprise avec prudence.
Alpha-bloquants	T	↑ antihypertenseur	Le traitement concomitant par des alpha-bloquants peut produire ou aggraver l'hypotension. La combinaison du diltiazem et d'un alpha-bloquant ne doit être envisagée qu'en présence d'un contrôle strict de la tension artérielle.
Amiodarone, digoxine	T	↑ bradycardie	Il faut user de prudence lorsque ces médicaments sont combinés avec le diltiazem, en particulier chez les sujets âgés et à des doses élevées.
Anesthésiques	T	↑ dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme cardiaque	La dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme du cœur, ainsi que la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques peuvent être potentialisées par les bloqueurs de canaux calciques. En cas d'administration concomitante, l'ajustement posologique des anesthésiques et des bloqueurs de canaux calciques doit s'effectuer avec prudence.
Benzodiazépines (midazolam, triazolam)	EC	↑ concentration plasmatique des benzodiazépines	Le diltiazem augmente de façon significative les pics plasmatiques et la demi-vie d'élimination du triazolam et du midazolam. Il faut user de précautions spéciales (étroite surveillance médicale et/ou ajustement posologique) en prescrivant des benzodiazépines à action brève métabolisées par le CYP3A4 chez des patients prenant du diltiazem.

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Bêta-bloquants	T, EC	Effet arythmogène ↑ exposition au propranolol	L'administration concomitante de diltiazem et d'agents qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques nécessite de la prudence à cause des éventuels troubles du rythme qu'elle peut entraîner, et exige une étroite surveillance médicale et un suivi par ECG, surtout au début du traitement. Une telle association peut avoir un effet synergique sur la fréquence cardiaque et la conduction sino-auriculaire ou AV ou sur la tension artérielle (entraînant p. ex. une bradycardie prononcée, un arrêt sinusal et une insuffisance cardiaque) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il peut être nécessaire de procéder à un ajustement posologique. Une étude effectuée auprès de cinq sujets normaux a montré que le diltiazem augmente d'environ 50 % la biodisponibilité du propranolol.
Carbamazépine	EC	↑ niveau de carbamazépine sérique	L'administration concomitante de diltiazem et de carbamazépine a produit des élévations des taux sériques de la carbamazépine (hausse de 40 à 72 %), ce qui, dans certains cas, a entraîné une toxicité. Les patients recevant ces médicaments de façon concomitante doivent donc être surveillés afin de pouvoir détecter toute interaction médicamenteuse possible, et il peut être nécessaire de procéder à des ajustements posologiques de la carbamazépine et/ou du diltiazem.

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Anti-H ₂ (cimétidine, ranitidine)	EC	↑ exposition à la cimétidine, à la ranitidine	Dans une étude effectuée auprès de six volontaires sains, une élévation significative des pics plasmatiques du diltiazem (C _{max}) (58 %) et une augmentation de son aire sous la courbe (ASC) (53 %) ont été observées après un traitement d'une semaine par la cimétidine à 1200 mg par jour, et une dose unique de diltiazem de 60 mg. La ranitidine a produit des élévations moins marquées et non significatives. Cet effet pourrait être induit par l'inhibition du cytochrome P450 hépatique, action connue de la cimétidine, car le système du cytochrome P450 est responsable du métabolisme de premier passage du diltiazem. Les patients qui reçoivent déjà du diltiazem devront être surveillés attentivement, dans le but de détecter une modification de l'effet pharmacologique lors de la mise en route ou de l'interruption du traitement par la cimétidine. Il faudra peut-être ajuster la dose du diltiazem.
Corticostéroïdes (méthylprednisolone)	T	↑ concentration plasmatique de la P-gp	Inhibition du métabolisme de la méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la P-glycoprotéine par le diltiazem. Par conséquent, il faut surveiller les patients si l'on instaure un traitement par la méthylprednisolone et un ajustement posologique peut être nécessaire.

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Cyclosporine	EC	↓ concentration de cyclosporine dans des populations spécifiques	Une interaction pharmacocinétique entre le diltiazem et la cyclosporine a été observée pendant des études portant sur des patients ayant reçu une transplantation rénale ou cardiaque. Une réduction de 15 à 48 % de la dose de cyclosporine a été nécessaire chez ces patients pour maintenir des concentrations de creux plasmatique de la cyclosporine semblables à celles qui avaient été observées avant l'ajout du diltiazem. Si ces produits doivent être administrés simultanément, on devra surveiller les concentrations de cyclosporine, en particulier quand on débutera, ajustera ou interrompra un traitement par le diltiazem. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques de diltiazem n'a pas été évalué.
Dantrolène (perfusion)	EC	Effet de fibrillation ventriculaire chez les animaux observés	On a régulièrement observé une fibrillation ventriculaire létale chez les animaux lors de l'administration intraveineuse concomitante de vérapamil et de dantrolène. La combinaison d'un bloqueur des canaux calciques et du dantrolène est donc potentiellement dangereuse (voir 2. CONTRE-INDICATIONS).

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Digitaliques	EC	↑ niveau sérique de digoxine	Le diltiazem et les glucosides digitaliques peuvent avoir un effet additif en prolongeant la conduction AV. Dans des essais cliniques, l'administration simultanée de diltiazem et de digoxine a produit une augmentation des concentrations sériques de digoxine, avec prolongation de la conduction AV. Cette augmentation résulterait d'une diminution de la clairance rénale de la digoxine. Il est donc essentiel de surveiller attentivement les patients recevant un tel traitement d'association, en particulier s'ils sont atteints d'une insuffisance rénale. Dans ces cas, il peut être utile d'ajuster à la baisse la dose de la digoxine.
Inducteurs du CYP3A4 (p. ex., avasimibe, carbamazépine, phénytoïne, rifampine)	T	↓ concentration plasmatique du diltiazem	Il faut user de prudence au moment d'administrer le diltiazem conjointement avec des inducteurs du CYP3A4, et un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire pour maintenir l'efficacité du traitement. Par conséquent, la surveillance du traitement est nécessaire.
Ivabradine	EC	L'utilisation en concomitance avec de l'ivabradine est contre-indiquée en raison d'un effet de diminution du rythme cardiaque du diltiazem additionnel à celui de l'ivabradine.	Des effets additifs sont causés par les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le diltiazem et l'ivabradine. Le diltiazem et l'ivabradine sont tous deux des substances qui font baisser le rythme cardiaque. De plus, le diltiazem augmente l'exposition à l'ivabradine (augmentation de 2 à 3 fois de l'ASC) en inhibant le CYP3A4. Cela pourrait entraîner une diminution exacerbée du rythme cardiaque du patient (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Lithium	T	↑ neurotoxicité du lithium	Risque accru de neurotoxicité induite par le lithium.
Mésylate de lomitapide	T	↑ ASC mésylate de lomitapide (4-10-fold)	C'est contre-indication lorsque utilisé en concomitance avec mésylate de lomitapide (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Autres agents antiarythmiques	T	↑ effet anti-arythmique	Puisque le diltiazem a des propriétés antiarythmiques, il n'est pas recommandé de le prescrire en même temps que d'autres agents antiarythmiques (le risque de voir augmenter les effets indésirables cardiaques est accru). Une telle combinaison ne doit être utilisée que sous une étroite surveillance clinique et par ECG.
Phénytoïne	C	↑ concentration plasmatique de la phénytoïne	Lorsqu'il est administré en concomitance avec de la phénytoïne, le diltiazem peut faire augmenter la concentration plasmatique de la phénytoïne. Il est recommandé de surveiller la concentration plasmatique de la phénytoïne.
Rifampicine	EC	↓ concentration plasmatique du diltiazem	L'administration du diltiazem en même temps que de la rifampicine a réduit de façon marquée les concentrations plasmatiques du diltiazem ainsi que son effet thérapeutique. Les patients doivent être surveillés de près lors de l'initiation ou de l'interruption d'un traitement par la rifampicine.
Dérivés nitrés à action brève ou prolongée	T	↑ effet vasodilatateur	On observe une augmentation des effets hypotenseurs et de la sensation de faiblesse (effets vasodilatateurs additifs) lorsque des dérivés nitrés sont administrés en concomitance avec des bloqueurs des canaux calciques. Chez les patients traités par des inhibiteurs calciques, la prescription des dérivés nitrés ne doit s'effectuer que de manière graduelle à des doses incrémentielles, à cause des effets hypotenseurs accrus.

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Statines	EC	↑ exposition à la simvastatine	L'administration concomitante de diltiazem et de statines nécessite de la prudence et une surveillance médicale étroite est requise. Des cas de rhabdomyolyse et d'hépatite ont été rapportés lors de la coadministration d'atorvastatine ou de simvastatine et de diltiazem et des décès sont survenus chez des patients traités à 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. Dans une étude portant sur 10 volontaires sains traités à qui on a administré 20 mg de simvastatine après un traitement de 2 semaines avec le diltiazem à 240 mg, on a observé une augmentation significative de la C _{max} moyenne (3,6 fois) et de l'ASC (5 fois) de la simvastatine.
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycine)	T	↑ concentration plasmatique du diltiazem	Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques du diltiazem. Par conséquent, il faut user de prudence au moment d'administrer le diltiazem conjointement avec ces agents, et la surveillance du traitement est nécessaire. Un ajustement approprié de la dose de diltiazem peut s'avérer nécessaire.
Théophylline	T	↑ effet antihypertenseur	Effets antihypertenseurs accrus.
Produit de contraste pour examen d'imagerie utilisant les rayons X	T	↑ hypotension	Les effets cardiovasculaires d'un bolus intraveineux de produit de contraste ionique pour examen d'imagerie utilisant les rayons X, comme une hypotension, peuvent être accrus chez les patients traités par le diltiazem. Il faut prendre des précautions spéciales chez les patients qui reçoivent à la fois du diltiazem et un produit de contraste pour examen d'imagerie utilisant les rayons X.

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

Autres bloqueurs de canaux calciques (vérapamil, nifédipine)

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Alcool

L'alcool peut avoir un effet hypotenseur. L'administration concomitante avec des agents antihypertenseurs, y compris le diltiazem, peut entraîner des effets additifs sur la tension artérielle et l'orthostatisme. Les patients doivent être avertis que l'alcool peut potentialiser les effets hypotenseurs du diltiazem, en particulier au début du traitement et suite à une augmentation posologique. Il faut user de prudence en passant d'une position assise ou couchée à la position debout, et les patients doivent aviser leur médecin s'ils éprouvent des étourdissements, des sensations ébrieuses, une syncope, des troubles de la station debout ou de la tachycardie.

Jus de pamplemousse

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

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

Multivitamines avec minéraux

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Il semble que l'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments soit relié à son activité cellulaire spécifique, qui consiste à inhiber de façon sélective le flux transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. La contractilité de ces tissus dépend de l'entrée du calcium extracellulaire dans les cellules par l'intermédiaire de canaux ioniques spécifiques. Le diltiazem bloque l'entrée des ions calcium à travers les canaux lents de la membrane sans avoir d'effet significatif sur le flux transmembranaire de l'ion sodium à travers le canal rapide. Il en résulte une réduction des ions calcium libres à l'intérieur des cellules des tissus cardiovasculaires susmentionnés. Le diltiazem ne modifie pas la quantité totale de calcium sérique.

Hypertension

L'effet antihypertenseur du diltiazem serait attribuable, dans une large mesure, à son action vasodilatatrice sur les vaisseaux sanguins périphériques, qui entraîne une diminution de la résistance vasculaire périphérique.

Angine de poitrine

Le mécanisme précis par lequel le diltiazem soulage l'angine de poitrine n'a pas été entièrement élucidé, mais on pense que son action vasodilatatrice y joue un rôle primordial.

Dans l'angor d'effort, l'action du diltiazem serait reliée à la réduction de la demande du myocarde en oxygène. Ce phénomène est probablement causé par une baisse de la tension artérielle résultant d'une baisse de la résistance périphérique et de la fréquence cardiaque.

Effets hémodynamiques et électrophysiologiques

Le diltiazem exerce son effet antihypertenseur en décubitus dorsal et en position debout. En règle générale, la fréquence cardiaque au repos est légèrement moindre. Pendant l'exercice dynamique, l'élévation de la tension artérielle diastolique est inhibée, tandis que la tension artérielle systolique maximale n'est habituellement pas modifiée. La fréquence cardiaque à l'effort maximal est ralentie. Les études effectuées à ce jour, principalement chez des patients présentant une fonction ventriculaire normale, ont démontré l'absence d'effet sur le débit cardiaque, la fraction d'éjection et la pression ventriculaire gauche télédiastolique.

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 du diltiazem par voie intraveineuse en doses de 20 mg prolonge d'environ 20% le temps de conduction AH ainsi que les périodes réfractaires fonctionnelle et effective du nœud AV. L'administration prolongée du diltiazem par voie orale à des doses pouvant atteindre 540 mg par jour a provoqué un léger allongement de l'intervalle PR. On a observé des cas de bloc AV du 2e ou du 3e degré (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Chez

les patients atteints de la maladie du sinus, le diltiazem prolonge considérablement le cycle sinusal (de jusqu'à 50 % dans certains cas).

10.2 Pharmacodynamie

Le diltiazem est bien absorbé au passage dans les voies gastro-intestinales et est soumis à une forte métabolisation de premier passage, ce qui lui donne une biodisponibilité absolue d'environ 40 % (comparativement à l'administration par voie intraveineuse).

Les concentrations sanguines thérapeutiques semblent être de l'ordre de 50 à 200 ng/mL, et la demi-vie d'élimination plasmatique (phase bêta) après l'administration d'une ou plusieurs doses est d'environ 3,5 à 6 heures. Des études *in vitro* portant sur les liaisons sériques chez l'homme ont révélé que 70 à 80 % du diltiazem est lié à des protéines plasmatiques. À la suite d'un métabolisme hépatique important, seulement 2 à 4 % du médicament apparaît sous forme inchangée dans l'urine, et 6 à 7 % sous forme de métabolites.

Les voies métaboliques des capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem comprennent la N-déméthylation et la O-déméthylation (réalisées par le système du cytochrome P450), la désacétylation (effectuée par les estérases plasmatiques et tissulaires), ainsi que la conjugaison (par sulfatation et glucuronidation). Des études *in vitro* ont démontré que l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 est la principale enzyme intervenant dans la N-déméthylation. Le principal métabolite, le désacétyl diltiazem, est présent dans le plasma à des concentrations équivalentes à 10 à 20 % de celles de la molécule mère et son pouvoir vasodilatateur coronarien se situe entre 25 et 50 % de celui du diltiazem.

Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem

Comparé aux comprimés à libération immédiate, à l'état d'équilibre, le diltiazem contenu dans la capsule à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem est absorbé à environ 93 %. Quand la capsule à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem a été administrée en même temps qu'un petit déjeuner riche en matières grasses, le taux d'absorption du diltiazem n'a pas été modifié, mais sa concentration maximale apparaît un peu plus tôt. Aucun cas de libération massive du médicament n'a été observé. La demi-vie d'élimination apparente après l'administration d'une ou de plusieurs doses a été de 4 à 9,5 heures (moyenne de 6,5 heures).

La capsule à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem présente une pharmacocinétique non linéaire. Quand la dose quotidienne de capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem passe de 120 à 240 mg, l'aire sous la courbe (ASC) est 2,4 fois plus élevée. Quand la dose passe de 240 à 360 mg, la nouvelle ASC est 1,5 fois plus élevée.

Dans une étude portant sur 14 sujets sains, on a comparé la pharmacocinétique du chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération prolongée à l'état d'équilibre à celle du chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération contrôlée à la dose de 240 mg/jour. La biodisponibilité du chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée par rapport à celle du chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération contrôlée, d'après l'aire sous la courbe (ASC) moyenne du diltiazem, a été de 124 % (IC à 90 %; 111 à 139 %). La C_{max} relative moyenne était de 121 %.

Observations *in vitro*

Les premières expériences ont révélé que le diltiazem est un vasodilatateur coronaire et périphérique. Les recherches subséquentes ont confirmé que l'effet relaxant du diltiazem sur les muscles lisses, ainsi que l'effet inotrope négatif, résultent de la capacité du médicament de bloquer le phénomène excitation-contraction en inhibant la conduction par les canaux calciques lents. Lors de l'examen de segments d'artère coronaire humaine isolée prélevés au moment d'une greffe cardiaque, le diltiazem ajouté au bain a produit une relaxation musculaire presque complète des segments contractés par du potassium.

Des études portant sur divers modèles expérimentaux ont confirmé l'effet inotrope négatif du diltiazem. À des doses peu élevées ($1,1 \times 10^{-7}M$), le diltiazem a réduit la force contractile du muscle papillaire chez le cobaye sans produire d'effet manifeste sur le potentiel d'action. Cependant, aux concentrations plus élevées ($1,1 \times 10^{-5}M$), on a observé une baisse de la tension contractile ainsi que de la valeur dp/dt maximale. Lors d'études menées avec des cœurs isolés perfusés de rat, on a observé que le diltiazem ($10^{-6}M$) réduit la contractilité sans avoir d'effet sur la durée du potentiel d'action ni sur le potentiel de membrane au repos. Dans plusieurs modèles expérimentaux, il a été démontré que la concentration de diltiazem nécessaire pour produire la relaxation du muscle lisse et la vasodilatation est significativement inférieure à celle requise pour produire un effet inotrope négatif.

Observations *in vivo*

D'après les expériences effectuées avec des modèles chien à thorax ouvert et à thorax fermé, le diltiazem accroît le débit sanguin coronarien et réduit la résistance vasculaire coronarienne. L'administration du diltiazem par voie intraveineuse (100 mcg/kg) a fait augmenter de 90 % le débit sanguin coronarien, cet effet se manifestant surtout dans les grosses artères coronaires et dans les artères collatérales. On a aussi obtenu une augmentation du débit coronarien après l'administration du diltiazem dans les régions épicaudiques et sous-endocardique, avec des modèles tant ischémiques que non ischémiques. On a également noté une baisse de la pression aortique moyenne et de la résistance vasculaire systémique liée à la dose ainsi qu'une augmentation du débit systolique et du débit cardiaque. Aucun changement significatif n'a été relevé dans les déterminants de la fonction ventriculaire gauche tels que la PTDVG (pression télédiastolique ventriculaire gauche) ou la dp/dt du VG.

La baisse tensionnelle obtenue avec le diltiazem est due à un effet vasodilatateur direct, sans l'aide d'un blocage des récepteurs alpha-adrénergiques, d'une stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques ou d'un blocage ganglionnaire sympathiques. Il a été démontré que le diltiazem inhibe les réponses vasopressives déclenchées par la noradrénaline et l'angiotensine II.

Dans les études expérimentales sur animal, l'effet inotrope négatif du diltiazem semble être contrebalancé par sa capacité de réduire la postcharge et de provoquer une légère réponse adrénergique réflexe.

10.3 Pharmacocinétique

Hypertension artérielle

Dans le cadre d'une étude à groupes parallèles, à double insu et contrôlée par placebo portant

sur 198 patients atteints d'une hypertension essentielle légère à modérée, du chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée a été administré pendant 4 semaines. Les variations de la tension artérielle diastolique mesurées au moment du creux plasmatique (24 heures après la prise) ont été de -5,4; -6,3; -6,2 et -8,2 mmHg avec le placebo, puis avec le diltiazem à 90 mg, 180 mg et 360 mg respectivement.

Dans un autre essai clinique à double insu contrôlé par placebo regroupant 56 patients atteints d'hypertension essentielle légère à modérée, le diltiazem a été administré pendant 8 semaines selon un protocole de doses croissantes. La tension artérielle diastolique en décubitus dorsal, mesurée au moment du creux plasmatique après 2 semaines de traitement par le chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée, a été réduite de -3,7 mm Hg avec la dose de 120 mg/jour par rapport à -2,0 mm Hg avec le placebo, de -7,6 mm Hg après l'augmentation de la dose à 240 mg/jour par rapport à -2,3 mm Hg avec le placebo, puis de -8,1 mm Hg après le passage à 360 mg/jour par rapport à -0,9 mm Hg avec le placebo.

Dans une étude multicentrique à double insu, 181 patients atteints d'une hypertension essentielle légère à modérée maîtrisée par le chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée administrées en monothérapie ont été randomisés pour recevoir soit la même dose de chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée, soit la même dose de chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée. La moyenne des moindres carrés pour la différence dans la tension artérielle diastolique au moment du creux plasmatique entre les groupes chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée et chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée réunis a été de 0,19 mm Hg (intervalle de confiance à 90 % : -1,2 à 1,6 mm Hg). Des données fondées sur des comparaisons à doses identiques ont confirmé ce résultat.

Angine de poitrine

Dans un essai à double insu, à groupes parallèles et contrôlé par placebo, 158 patients atteints d'un angor chronique stable ont fait l'objet d'un ajustement posologique, puis ont été traités pendant 2 semaines à la dose d'entretien cible de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée.

Le chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée a augmenté les durées de tolérance à l'effort lors d'un protocole Bruce, au moment du creux plasmatique, soit 24 heures après la prise de chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée. Les durées de la tolérance à l'effort ont augmenté de 14, 26, 41 et 33 secondes dans les groupes de patients sous placebo, 120 mg, 240 mg et 360 mg/jour respectivement. Au moment du pic plasmatique, soit 8 heures après la prise, les durées de tolérance à l'exercice ont augmenté de 13, 38, 64 et 53 secondes dans les groupes sous placebo, 120 mg, 240 mg et 360 mg/jour respectivement.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

L'information n'est pas disponible pour ce produit.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

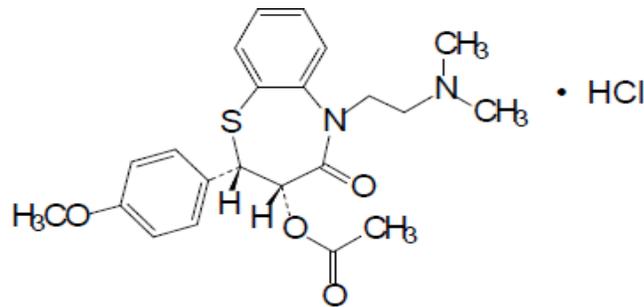
Nom propre : Chlorhydrate de diltiazem

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

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

Masse moléculaire : 450,98 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques

Description : Le chlorhydrate de diltiazem est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé au goût amer.

Solubilité : Il est soluble dans l'eau, le méthanol et le chloroforme.

14 ESSAIS CLINIQUES

L'information n'est pas disponible.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, à double permutation, à dose unique et croisée de Sandoz Diltiazem T 360 mg capsules à libération prolongée (Sandoz Canada Inc.) avec Tiazac® 360 mg capsules à libération prolongée (Crystaal Division de Biovail Corporation) a été menée avec des sujets masculins adultes en bonne santé dans des conditions de jeûne. Les données comparatives de biodisponibilité des 22 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Diltiazem (1 x 360 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Ratio en % de moyenne géométrique	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (ng·h/mL)	3378.92 3566.1 (33.41)	3333.28 3511.7(32.14)	101.4	95.9 – 107.2
ASC _I (ng·h/mL)	3466.31 3663.5 (33.81)	3470.12 3668.0 (33.21)	99.9	94.5 – 105.6
C _{max} (ng/mL)	216.05 225.90 (31.27)	193.46 204.55 (34.35)	111.7	103.1 – 121.0
T _{max} ³ (h)	7.00 (1.08)	6.00 (1.77)		
T _{1/2} ³ (h)	7.96 (21.20)	8.97 (25.45)		

¹ Sandoz Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem) capsules à libération proloongée, 360 mg (Sandoz Canada Inc.)

² Tiazac® (chlorhydrate de diltiazem) capsules à libération prolongée, 360 mg (Crystaal Division de Biovail Corporation)

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, à double permutation, à dose unique et croisée de Sandoz Diltiazem T 360 mg capsules à libération prolongée (Sandoz Canada Inc.) avec Tiazac® 360 mg capsules à libération prolongée (Crystaal Division de Biovail Corporation) a été menée avec des sujets masculins adultes en bonne santé dans des conditions d'alimentation riches en graisses et en calories. Les données comparatives de biodisponibilité des 24 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Diltiazem (1 x 360 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Ratio en % de moyenne géométrique	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (ng·h/mL)	3833.95 3982.6 (27.99)	3837.46 3966.1 (25.40)	99.9	94.3 – 105.8
ASC _I (ng·h/mL)	3906.80 4067.6 (28.90)	3926.32 4064.3 (26.01)	99.5	94.1 – 105.3
C _{max} (ng/mL)	269.22 276.04 (21.74)	261.79 269.10 (22.55)	102.8	96.6 – 109.5
T _{max} ³ (h)	6.00 (1.21)	6.00 (1.17)		
T _{1/2} ³ (h)	7.18 (20.32)	7.57 (21.41)		

¹ Sandoz Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem) capsules à libération prolongée, 360 mg (Sandoz Canada Inc.)

² Tiazac® (chlorhydrate de diltiazem) capsules à libération prolongée, 360 mg (Crystaal Division de Biovail Corporation)

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

Une étude comparative de biodisponibilité croisée, randomisée, à double permutation, à doses multiples, de Sandoz Diltiazem T en capsules à libération prolongée de 360 mg (Sandoz Canada Inc.) et de Tiazac® en capsules à libération prolongée de 360 mg (Division Crystal de Biovail Corporation), administrées sous forme 1 gélule à libération prolongée de 360 mg une fois par jour pendant sept jours, a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité des 25 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Diltiazem (1 x 360 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Ratio en % de moyenne géométrique	Intervalle de confiance à 90%
ASC _{tau,ss} (ng·h/mL)	4804.03 5123.09 (41.16)	4790.13 5066.98 (37.70)	100.3	96.4 – 104.3
C _{max,ss} (ng/mL)	344.97 372.41 (44.56)	346.94 367.80 (37.97)	99.4	92.3 – 107.1

Diltiazem (1 x 360 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Ratio en % de moyenne géométrique	Intervalle de confiance à 90%
C _{min,ss} (ng/mL)	87.65 95.89 (49.38)	93.26 100.33 (41.61)	94.0	88.6 – 99.7
T _{max} ³ (h)	6.00 (25.73)	5.00 (26.82)		
FL ³ (%)	128.88 (17.62)	127.80 (24.71)		

¹ Sandoz Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem) capsules à libération prolongée, 360 mg (Sandoz Canada Inc.)

² Tiazac® (chlorhydrate de diltiazem) capsules à libération prolongée, 360 mg (Crystaal Division de Biovail Corporation)

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

15 MICROBIOLOGIE

L'information n'est pas disponible pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Tableau 3 – Toxicité aiguë

Voie d'administration	Animal	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)	DL ₅₀ Intervalle de confiance à 95 % (mg/kg)
Orale	Souris	M et F	415-700	(343-736)
	Rat	M et F	560-810	(505-1004)
SC	Souris	M et F	260-550	(220-672)
IP	Souris	M et F	187	(165-211)
	Rat	M et F	211	(155-287)
IV	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, l'abaissement du tonus musculaire et la perte du réflexe de redressement. L'autopsie 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 par voie orale des doses de 12,5, 25, 50 ou 100 mg/kg. On a observé ataxie, désorientation, activité réduite, diurèse et mydriase à la dose de 25 mg/kg. À la dose de 50 mg/kg, on a aussi relevé une sédation marquée et des vomissements. À 100 mg/kg, il y a eu convulsions et l'un des deux animaux est mort. Les lapins ont reçu 100, 200, 300 et 400 mg/kg. Les principaux symptômes ont été une baisse d'activité, une respiration accélérée, le ptyalisme et l'opisthotonos. L'un des deux lapins est mort à la dose de 300 mg/kg et les deux lapins du groupe 400 mg/kg sont morts.

Toxicité subaiguë

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

Quand on a administré le médicament par voie intrapéritonéale à des rats à raison de 25 mg/kg/jour pendant 30 jours, on a observé une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales. La moitié des rats dans cette étude ont aussi manifesté une dégénérescence maculaire hyaloïdienne du cœur.

Des études de trente jours sur la toxicité subaiguë chez des chiens ont révélé une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales quand le diltiazem a été administré à raison de 25 mg/kg/jour par voie orale et à raison de 5 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Deux chiens sur les 5 ayant reçu 50 mg/kg/jour par voie orale sont morts.

Toxicité chronique/Cancérogénicité

Le diltiazem a été administré à des doses de 5, 15 ou 30 mg/kg/jour à des souris femelles pendant une période de 21 mois. En raison d'un taux de survie moins élevé, les mâles avaient été retirés de l'étude au bout de 20 mois. L'examen macroscopique et histopathologique n'a révélé aucune augmentation de la fréquence des lésions néoplasiques ou autres lésions toxiques liée au traitement.

Des rats ont reçu 6,25, 25 ou 100 mg/kg/jour de diltiazem pendant 24 mois. Un autre groupe a reçu 200 mg/kg pendant 12 mois. On a mis fin au traitement au bout de 23 mois chez les femelles recevant 100 mg/kg en raison du faible taux de survie. La prise de poids chez les femelles était plus marquée aux doses de 100 et 200 mg/kg, puis la consommation d'aliments était plus élevée chez les deux sexes à ces doses. Les données sur le poids des organes ont révélé une augmentation significative du poids hépatique chez les rats des deux sexes ayant reçu 200 mg/kg. L'évaluation microscopique a révélé des signes de vacuolisation reliée à la dose dans le cytoplasme hépatique des rats traités aux doses de 100 et 200 mg/kg/jour et sacrifiés au bout de 12 mois. On a observé des résultats semblables chez les animaux témoins et traités au bout de 24 mois. Les rats traités par le diltiazem n'ont présenté aucune augmentation de la fréquence des lésions néoplasiques ou autres lésions toxiques.

Le diltiazem a été administré par voie orale à des chiens pendant 12 mois, aux doses de 5, 10 et 20 mg/kg/jour. Une suppression du gain pondéral liée à la dose était perceptible au bout de 6 mois.

Mutagénicité

Aucun changement mutagène n'a été observé lors du test de recombinaison ni lors de deux tests d'Ames de mutagénicité inverse.

Études de reproduction

Tableau 4 – Résultats chez la souris

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats observés dans la progéniture
Orale	10, 25, 50, 100, 200, 400	Jours 7 à 12	Incidence élevée de malformations de la colonne vertébrale aux doses supérieures à 50 mg/kg.
Orale	Doses uniques de 12,5, 25, 50, 100, 200	Un des jours parmi les jours 7 à 14	Incidence significativement plus élevée de fente palatine et de malformation des membres ou du tronc quand on a administré 50 ou 100 mg/kg le jour 12. Prévalence plus élevée des malformations vertébrales quand on a administré 50 ou 100 mg/kg le jour 9.
Intra-péritonéale	0,2, 3,1, 6,3, 12,5, 25	Jours 7 à 12	Augmentation marquée de la mortalité fœtale aux doses de 12,5 mg/kg et plus. Aucun effet tératogène n'a été observé.
Intra-péritonéale	Doses uniques de 3,1, 6,3, 12,5, 25, 50	Un des jours parmi les jours 5 à 16	Brachydactylie et hématome dans les membres quand on a administré 50 mg/kg le jour 13. Des malformations de la colonne vertébrale, à partir du thorax jusqu'au coccyx, et des malformations dans les côtes ont été observées quand on a administré une dose de 25 mg/kg ou plus le jour 9.

Tableau 5 – Résultats chez le rat

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats observés chez la progéniture
Orale	10, 50, 100, 200, 400	Jours 9 à 14	Aucun effet tératogène. Taux de mortinatalité élevé aux doses de 200 et 400 mg/kg.
Orale	10, 30, 100	Jours 6 à 15	Aucun effet tératogène.
Orale	Doses uniques de 300, 400, 600	Un des jours parmi les jours 9 à 14	Incidence considérable de malformations squelettiques, notamment des vertèbres et des sternèbres, quand on a administré 400 mg/kg le jour 11. Œdème généralisé, queue courte ou absente quand on a administré 600 mg/kg le jour 12.
Intra-péritonéale	0,2, 2,0, 20, 40, 80	Jours 9 à 14	Brachydactylie et hématome dans la patte avant et la queue, et mortinatalité élevée quand on a administré 80 mg/kg.
Intra-péritonéale	80	Jours 9 à 11	Anomalies vertébrales.
Intra-péritonéale	80	Jours 12 à 14	Brachydactylie, hématome dans la patte avant, difformités de la queue et mortalité fœtale élevée.
Intra-péritonéale	Doses uniques de 80	Un des jours parmi les jours 9 à 14	La mortalité fœtale a augmenté le jour 11, a atteint 100 % le jour 12, puis a diminué par la suite. L'administration de 80 mg/kg les jours 13 et 14 a provoqué des difformités aux membres et à la queue. L'administration de 80 mg/kg le jour 11 a provoqué des difformités de la colonne vertébrale.
	Doses uniques de 40	Un des jours parmi les jours 11 à 14	Aucun effet tératogène.

Tableau 6 – Résultats chez le lapin

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats observés dans la progéniture
Orale	17,5, 35, 70	Jours 6 à 18	Augmentation considérable des malformations squelettiques quand on a administré 35 mg/kg. Avortement spontané chez toutes les femelles gravides entre les jours 21 et 25 de la gestation quand on a administré 70 mg/kg.
Intra-péritonéale	6,3, 12,5, 25	Jours 7 à 16	La mortalité fœtale a beaucoup augmenté à la dose de 12,5 mg/kg et a atteint 100 % à celle de 25 mg/kg. La dose de 12,5 mg/kg a provoqué des anomalies squelettiques et des malformations externes. L'incidence n'était pas statistiquement significative en raison du nombre peu élevé de fœtus ayant survécu.

Dans des études de fécondité, on a administré par voie orale à des rats femelles des doses de 12,5, 25, 50 et 100 mg/kg. Dans le groupe sous 100 mg/kg, le nombre d'accouplements fructueux était moins élevé. Néanmoins, le pourcentage global de femelles gravides et le temps pré coïtal moyen 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 dans le postpartum. Le diltiazem a été associé à une baisse du poids initial et du taux de survie des ratons. Il y a eu dystocie à la dose de 100 mg/kg/jour. Des malformations de la rétine et de la langue ont été plus fréquentes dans la progéniture des groupes recevant 30 et 100 mg/kg/jour.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ^{Pr}TIAZAC, capsules à libération prolongée, 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, et 360 mg, numéro de contrôle de la présentation : 266363, Monographie de produit, Bausch Health, Canada Inc. 23 décembre 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr Sandoz Diltiazem T

Chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération prolongée, Norme du fabricant

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Sandoz Diltiazem T** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Sandoz Diltiazem T**.

Pourquoi Sandoz Diltiazem T est-il utilisé?

- Traiter l'hypertension légère à modérée.
- Traiter l'intolérance à l'effort causée par l'angine de poitrine (douleur à la poitrine). Sandoz Diltiazem T peut être utilisé avec d'autres médicaments contre les douleurs à la poitrine lorsque ceux-ci ne procurent pas suffisamment d'amélioration. Normalement, Sandoz Diltiazem T est utilisé quand les autres traitements antihypertenseurs ont été inefficaces chez le patient ou associés à des effets secondaires inacceptables.

Comment Sandoz Diltiazem T agit-il?

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

- Sandoz Diltiazem T dilate les artères, ce qui permet au sang de circuler plus librement dans les vaisseaux. Cela aide à abaisser la pression artérielle.
- Sandoz Diltiazem T diminue la quantité d'oxygène dont votre cœur a besoin. Cela aide à soulager la douleur dans la poitrine.

Quels sont les ingrédients dans Sandoz Diltiazem T?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de diltiazem

Ingrédients non médicinaux : dioxyde de titane, éthylcellulose, gélatine, hydroxypropylméthylcellulose, polyméthacrylate, polysorbate, povidone, sphères de sucre, stéarate de magnésium, et talc.

Sandoz Diltiazem T peut également contenir un ou plusieurs des colorants suivants : oxyde de fer noir (180 mg et 300 mg), D&C rouge n° 28 (120 mg, 240 mg et 300 mg), FD&C bleu n° 1 (120 mg, 240 mg et 300 mg), FD&C vert n° 3 (180 mg, 240 mg et 360 mg).

Sandoz Diltiazem T est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules à libération prolongée : 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg.

Ne prenez pas Sandoz Diltiazem T si :

- vous avez une allergie connue au diltiazem ou à un de ses ingrédients non médicinaux;
- vous présentez un trouble du rythme cardiaque en l'absence d'un stimulateur cardiaque;
- votre pression artérielle est très basse (pression systolique < 90 mm Hg);
- vous avez un rythme cardiaque très lent (40 battements/minute ou moins);
- vous souffrez d'une insuffisance cardiaque grave et avez du liquide dans les poumons;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous êtes une femme apte à procréer, sauf si votre professionnel de la santé décide de vous prescrire Sandoz Diltiazem T;
- vous allaitez ou planifiez allaiter;
- vous prenez des médicaments ci-dessous :
 - dantrolène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires graves ou les fortes fièvres.
 - ivabradine, utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque.
 - mesylate de lomitapide., utilisé pour traiter cholestérol sanguin élevé.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sandoz Diltiazem T, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez une maladie cardiaque, hépatique ou rénale;
- vous avez récemment eu une crise cardiaque;
- vous faites de l'hyperglycémie ou du diabète;
- vous avez un risque de développer des obstructions intestinales;
- vous avez 65 ans ou plus;
- vous avez des antécédents d'insuffisance cardiaque, de court essoufflement, de rythme cardiaque lent ou d'hypotension. Des cas de lésions rénales chez des patients présentant de telles conditions ont été rapportés.
- vous avez l'asthme ou autres problèmes respiratoires. Sandoz Diltiazem T peut empirer vos symptômes lorsqu'on augmente la dose.

Autres mises en garde à connaître :

Sandoz Diltiazem T peut causer des graves effets indésirables :

- **Problèmes rénaux** : Sandoz Diltiazem T peut causer des problèmes rénaux. Vous avez un risque élevé si vous avez l'insuffisance cardiaque, rythme cardiaque très lent ou une très faible pression artérielle.
- **Hyperglycémie** (taux de sucre élevé dans le sang) : Sandoz Diltiazem T peut affecter votre glucose dans le sang. Si vous avez le diabète, surveillez de près votre glucose lorsque vous prenez Sandoz Diltiazem T et rapportez des résultats inhabituels à votre professionnel de la santé.

Voir le tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** plus loin pour en savoir plus sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Opération : Parlez avec vos professionnels de la santé (médecin, dentiste, pharmacien) que vous prenez ce médicament si vous avez une opération ou même une procédure dentaire.

Grossesse :

- Évitez de tomber enceinte pendant que vous prenez du Sandoz Diltiazem T. Si vous tombez enceinte, vous devriez prendre les médicaments de contraceptifs pendant votre traitement. Parlez à votre professionnel de la santé concernant les meilleurs médicaments de contraceptifs à prendre.
- Si vous prenez du Sandoz Diltiazem T pendant votre grossesse, cela peut nuire à votre bébé. Discutez avec votre professionnel de la santé du risque que cela peut causer.
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte, arrêtez de prendre ce médicament et parlez à votre professionnel de la santé immédiatement.

Allaitement : Sandoz Diltiazem T se retrouve dans le lait maternel et peut nuire à votre bébé. Ne pas allaiter pendant votre traitement avec Sandoz Diltiazem T. Discutez avec votre professionnel de la santé la façon de nourrir votre enfant.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les effets indésirables tels : enflures aux bras et aux pieds, rythme cardiaque irrégulier, vertiges, démangeaison de la peau et urination fréquente peuvent se produire plus souvent.

Contrôle et tests :

- Vous devez avoir des visites régulièrement avec votre professionnel de la santé pendant que vous prenez du Sandoz Diltiazem T pour surveiller votre état de santé :
 - des tests d'urine et sanguin seront analysés pour vérifier la santé du rein, foie et le niveau du glucose sanguin.
 - vos poumons seront vérifiés ainsi que votre respiration.
- Sandoz Diltiazem T peut causer des résultats sanguins anormaux. Votre professionnel de la santé décidera quand les tests seront effectués et les résultats seront interprétés par votre professionnel de la santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Interactions médicamenteuses graves

Ne pas prendre Sandoz Diltiazem T avec :

- dantrolène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires graves ou les fortes fièvres;
- ivabradine, utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque;
- mésylate de lomitapide, utilisé pour traiter le cholestérol sanguin élevé.

La prise de Sandoz Diltiazem T en concomitance avec ces médicaments peut causer des

interactions médicamenteuses graves. Parlez à votre professionnel de la santé si vous êtes incertain des médicaments que vous prenez.

Les médicaments qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Sandoz Diltiazem T :

- les médicaments antifongiques dont le nom se termine par « azole »;
- les antibiotiques, comme l'érythromycine, rifampine et clarithromycine;
- les médicaments pour la pression artérielle (antagonistes alpha, bêta-bloquants);
- les médicaments pour le cœur : amiodarone, digoxine, digitale, flécaïnide, nifédipine, propafénone, quinidine, vérapamil, ivabradine;
- les médicaments pour traiter l'angine comme les nitrates à action courte ou prolongée;
- les médicaments qui préviennent les crises d'épilepsie (carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne);
- les médicaments qui abaissent le taux de cholestérol : statines;
- les médicaments qui sont indiqués dans le traitement des ulcères d'estomac, comme la cimétidine, ranitidine;
- les médicaments contre l'inflammation : corticostéroïdes et méthylprednisolone;
- l'acide acétylsalicylique (ASPIRIN®) ou des antiplaquettaires comme : ticagrelor, cilostazol, clopidogrel, dipyridamole, ticlopidine, warfarine;
- les somnifères comme benzodiazépines (midazolam, triazolam);
- les anesthésiques;
- les médicaments qui suppriment le système immunitaire, comme la cyclosporine;
- le lithium utilisé pour traiter certains troubles bipolaires;
- imipramine, utilisé pour traiter la dépression;
- la théophylline, utilisée dans le traitement de l'asthme et des troubles respiratoires;
- la terfénaire, utilisée dans le traitement des allergies;
- ritonavir, utilisé dans le traitement du sida;
- les multivitamines contenant des minéraux (produits contenant du calcium);
- les produits de contraste pour radiographie.

Alcool

Boire de l'alcool durant le traitement au Sandoz Diltiazem T peut causer une diminution de la pression artérielle et des étourdissements lorsqu'on passe de la position couchée ou assise à la position debout. Ces effets sont plus probables après la première dose et après une

augmentation de la dose. Avisez votre médecin si vous avez des étourdissements, des sensations ébrieuses ou des évanouissements, si votre pression artérielle baisse ou si votre fréquence cardiaque augmente.

Jus de pamplemousse

Boire du jus de pamplemousse durant le traitement au Sandoz Diltiazem T peut causer des maux de tête, des battements cardiaques irréguliers, de l'œdème (enflure), un gain de poids inexplicable et des douleurs thoraciques. Prévenez votre médecin si vous présentez ces symptômes. Il vous recommandera peut-être d'éviter le jus de pamplemousse durant le traitement par Sandoz Diltiazem T.

Comment prendre Sandoz Diltiazem T :

- Prenez Sandoz Diltiazem T en suivant très exactement les directives de votre professionnel de la santé.
- Le Sandoz Diltiazem T se prend une fois par jour, environ à la même heure chaque jour.
- NE PAS mâcher ou écraser les capsules de Sandoz Diltiazem T.

Dose habituelle :

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

Dose maximale : 360 mg par jour.

Angine de poitrine : votre médecin déterminera la meilleure dose pour vous. La dose de départ habituelle est entre 120 mg et 180 mg une fois par jour. Votre dose peut être augmentée, lentement (sur une période de 7 à 14 jours), jusqu'à 360 mg par jour.

Surdosage :

Les symptômes de surdosage sont :

- Rythme cardiaque très lent ou irrégulier.
- Pression sanguine basse.
- Problèmes rénaux.
- Le cœur ne pompe pas le sang comme il devrait être ou arrêt soudain du battement.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Sandoz Diltiazem T, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez manqué une dose, prenez-la dès que possible. Par contre, si le temps de prendre votre prochaine dose est pratiquement venu, ne prenez pas la dose oubliée et prenez seulement la prochaine dose prévue à l'horaire. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Diltiazem T?

Lorsque vous utilisez Sandoz Diltiazem T, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, dites-le à votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles sont notamment les suivants :

- maux de tête, étourdissements, malaises;
- nausées (envie de vomir);
- bouffées vasomotrices (rougeur faciale) ou avoir étrangement chaud;
- éruptions cutanées;
- enflure temporaire;
- fatigue et faiblesse inhabituelles;
- problèmes d'estomac ou indigestion.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Œdème périphérique (enflure des jambes et des mains) : enflure ou gonflement des jambes, des chevilles ou des mains, sensation de lourdeur, une douleur ou une raideur	✓		
Hypotension (chute de la pression artérielle) : vertige, évanouissement, vision brouillée, nausée, vomissement, fatigue (si vous passez de la position couchée ou assise à la position debout).	✓		
Infection des voies respiratoires (un rhume) : écoulement nasal, gorge irritée, toux, congestion des sinus, douleurs musculaires, maux de tête, éternuements, fièvre, sensation de ne pas se sentir très bien en général.		✓	
Pulsations cardiaques irrégulières, lentes ou rapides.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			✓
PEU FRÉQUENT			
Angine de poitrine (douleur à la poitrine) : inconfort à l'épaule, au bras, dans le dos, dans la gorge, à la mâchoire ou aux dents; douleur ou pression à la poitrine.		✓	
Blocage cardiaque (anomalie du système électrique du cœur) : vertiges, évanouissements et pulsations irrégulières.			✓
Crise cardiaque : essoufflement, douleur à la poitrine.			✓
Dépression (baisse d'humeur qui ne se règle pas) : difficulté à dormir ou un besoin excessif de sommeil, changements d'appétit ou de poids, se sentir inutile, coupable, avoir des regrets, sentiment de détresse ou de désespoir, se retirer de situations sociales, réunions familiales ou toutes autres activités avec des amis, diminution de la libido (désir sexuel) et toutes autres pensées suicidaires ou mortelles. Si vous avez un historique de dépression, votre dépression peut s'aggraver.	✓		
Hyperglycémie (augmentation du sucre dans le sang) : augmentation de la faim et de la soif, mictions fréquentes, maux de tête dus à la soif et la faim, vision trouble et fatigue.	✓		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Insuffisance cardiaque : essoufflement, fatigue, faiblesse, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, toux, nausée, perte d'appétit, rythme cardiaque rapide ou irrégulier et intolérance à l'effort.		✓	
Troubles oculaires : vision trouble, perte de la vision dans les yeux, augmentation de la sensibilité des yeux à la lumière, douleurs ou rougeurs aux yeux, enflure ou démangeaisons des paupières.	✓		
RARE			
Problèmes dans les reins : nausées, vomissements, fièvre, enflures dans les extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, diminution ou augmentation du débit urinaire, sang dans l'urine, éruptions cutanées, prise de poids (causée par la rétention d'eau), perte d'appétit, résultats sanguins anormaux, changement du niveau mental (étourdissements, confusion, coma).		✓	
Problèmes dans le foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs à l'estomac ou enflure, nausées, vomissements, fatigue inhabituelle.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Réactions cutanées graves : fièvre, éruptions cutanées sévères, enflure des glandes lymphatiques, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe, ampoules ou desquamation de la peau qui pourraient débiter au niveau du contour de la bouche, du nez, des yeux ou des organes génitaux et qui peuvent se propager dans d'autres parties du corps, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleurs à la poitrine ou inconfort, sensation de soif, mictions moins fréquentes, diminution de l'urine.			✓

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

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

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

Entreposage :

- Conserver dans un contenant étanche à une température variant entre 15 et 30 °C. Protéger de la lumière.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Diltiazem T :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.sandoz.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision: 17 mars 2023