

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

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

PrACT DILTIAZEM CD

Capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée

Capsules de 120 mg, 180 mg, 240 mg et 300 mg, destinées à la voie orale

Norme du fabricant

Antihypertenseur / Antiangineux

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

Date d'autorisation initiale :
Le 24 août 2017

Date de révision :
Le 6 juin 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 275306

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS

06/2023

TABLE DES MATIÈRES

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

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 ajustement posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Cas particuliers	11
7.1.1 Grossesse	11
7.1.2 Allaitement	11
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	12
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.1 Interactions médicamenteuses graves	16
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	16
9.3 Interactions médicament-comportement	16
9.4 Interactions médicament-médicament	17
9.5 Interactions médicament-aliments	24
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales	24
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	25
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	27
12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	28
14 ESSAIS CLINIQUES	29
14.1 Essais cliniques, par indication	29
14.3 Études de biodisponibilité comparatives	29
15 MICROBIOLOGIE	31
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	31
17 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	37
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS	38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PrACT DILTIAZEM CD (chlorhydrate de diltiazem) est indiqué pour le traitement des affections suivantes :

- Angine
ACT Diltiazem CD est indiqué pour la prise en charge de l'angine stable chronique (angine associée à l'effort) sans signes de vasospasme chez les patients qui demeurent symptomatiques en dépit de doses adéquates de bêtabloquants et/ou de nitrates organiques ou qui ne peuvent tolérer ces agents.

ACT Diltiazem CD peut être essayé en combinaison avec des bêtabloquants chez les patients souffrant d'angine stable chronique avec fonction ventriculaire normale. Lors de l'introduction de ce traitement concomitant, les patients doivent être surveillés de près (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- Hypertension
ACT Diltiazem CD est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée.

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans): D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité d'ACT Diltiazem CD n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi dans cette population.

1.2 Personnes âgées

La pharmacocinétique du diltiazem n'a pas été entièrement élucidée chez les patients âgés. D'après les résultats préliminaires obtenu chez les patients âgés (de plus de 65 ans), une posologie plus faible pourraient être nécessaire dans ce groupe d'âge (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de diltiazem est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Maladie du sinus, sauf en présence d'un stimulateur ventriculaire fonctionnel;

- Bloc AV du deuxième ou du troisième degré;
- Hypersensibilité connue au diltiazem ou à tout autre ingrédient de la préparation;
- Hypotension (pression systolique < 90 mmHg);
- Bradycardie grave (moins de 40 battements par minute);
- Patients qui ont subi un infarctus du myocarde et qui présentent une insuffisance ventriculaire gauche se manifestant par une congestion pulmonaire;
- Grossesse et femmes aptes à procréer;
- Allaitement;
- Utilisation concomitante d'une perfusion de dantrolène;
- Utilisation concomitante d'ivabradine;
- Utilisation concomitante de mésylate de lomitapide, en raison du risque d'augmentation des concentrations de mésylate de lomitapide par suite de l'inhibition du CYP3A4 (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Personnes âgées (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#))
- Néphropathie (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Hépatopathie (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Exclure la possibilité de grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Grossesse](#))
- Traitement concomitant par des médicaments métabolisés par le système de cytochromes P₄₅₀ (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#), [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Angine

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

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

L'expérience est limitée avec les doses de plus de 360 mg; cependant, la fréquence des effets indésirables augmente au fur et à mesure de l'augmentation de la dose avec bloc AV du premier

degré, étourdissements et bradycardie sinusale ayant la plus forte relation avec la dose. Les doses de plus de 360 mg ne sont donc pas recommandées.

Hypertension

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

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

Il peut être nécessaire d'ajuster la dose d'ACT Diltiazem CD ou des antihypertenseurs concomitants lors de leur combinaison (pour l'utilisation avec des bêtabloquants, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Utilisation chez les patients âgés

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

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

4.4 Administration

Les capsules ACT Diltiazem CD ne doivent être ni mâchées ni écrasées

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli, la dose omise doit être prise le plus tôt possible. Toutefois, si l'heure de la prochaine dose approche, il faut laisser tomber la dose oubliée et prendre la prochaine à l'heure habituelle.

5 SURDOSAGE

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

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

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

Dans l'hypothèse d'un surdosage ou d'une réponse exagérée, des mesures appropriées de soutien doivent être prises en sus du lavage gastrique. Des données limitées suggèrent que la plasmaphérèse ou l'hémoperfusion au charbon peut accélérer l'élimination de diltiazem. Les mesures suivantes peuvent être envisagées :

- **Bradycardie** : Administrer de l'atropine. En l'absence de réponse au blocage vagal, administrer de l'isoprotérénol prudemment.
- **Bloc AV de haut degré** : Traiter comme pour une bradycardie ci-dessus. Un bloc AV fixe de haut degré doit être traité par stimulation cardiaque.
- **Insuffisance cardiaque** : Administrer des agents inotropes (isoprotérénol, dopamine ou dobutamine) et des diurétiques.
- **Hypotension** : Administrer des liquides et des vasopresseurs (p. ex., dopamine ou noradrénaline).
Le traitement et la posologie dépendront de la gravité de la situation clinique.

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	Capsules / 120 mg, 180 mg, 240 mg et 300 mg de chlorhydrate de diltiazem	Acétylcitrate de tributyle, copolymère d'acide méthacrylique de type B, éthylcellulose, polysorbate, sphères de sucre, stéarate de magnésium et talc. Les capsules de gélatines contiennent : AD&C bleu n° 1, dioxyde de titane, gélatine et oxyde de fer noir (300 mg seulement).
-------	--	---

Description

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

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

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

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

Conduction cardiaque

Le diltiazem prolonge les périodes réfractaires du nœud AV sans prolonger d'une manière significative le temps de recouvrement du nœud sinusal, sauf chez les patients souffrant de la maladie du sinus. Cet effet peut rarement entraîner des fréquences cardiaques anormalement lentes (particulièrement chez les patients souffrant de la maladie du sinus) ou un bloc AV du deuxième ou au troisième degré (6 patients sur 1208 ou 0,5 %).

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

La prise concomitante de diltiazem avec des agents connus comme affectant la conduction cardiaque (tels que les bêtabloquants, la digitale ou l'amiodarone) peut provoquer des effets

additifs sur la conduction cardiaque (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Avant une anesthésie générale, l'anesthésiste doit être informé de tout traitement de diltiazem en cours. La dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme du cœur, ainsi que la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques peuvent être potentialisées par les bloqueurs de canaux calciques (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Insuffisance cardiaque congestive

Étant donné que le diltiazem a un effet inotrope négatif *in vitro* et qu'il affecte la conduction cardiaque, le médicament doit être administré uniquement avec prudence et sous une supervision médicale attentive aux patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive. (Voir aussi [2 CONTRE-INDICATIONS](#).)

Hypotension

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

Utilisation avec des bêtabloquants

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

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

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

Patients avec infarctus du myocarde

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

peut avoir des effets similaires à ceux du diltiazem à libération immédiate dans l'infarctus du myocarde aigu.

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.

Système gastro-intestinal

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

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Lésion hépatique aiguë

Des hausses significatives de phosphatase alcaline, CPK, LDH, SGOT, SGPT et des symptômes compatibles avec une lésion hépatique aiguë ont été observés dans de rares cas. Ces réactions étaient réversibles à la cessation du traitement médicamenteux. Bien qu'une relation de cause à effet au diltiazem n'ait pas été établie dans tous les cas, une réaction d'hypersensibilité provoquée par le médicament est soupçonnée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Comme pour tout médicament donné au cours de périodes prolongées, les paramètres de laboratoire doivent être surveillés à intervalles réguliers.

Insuffisance hépatique

En raison de son important métabolisme hépatique et de son excrétion dans la bile, le diltiazem doit être employé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. On recommande en outre de surveiller les paramètres de la fonction hépatique et d'ajuster prudemment la dose chez les insuffisants hépatiques (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Neurologie

Les antagonistes du calcium, comme le diltiazem, peuvent être associés à des variations de l'humeur, dont la dépression (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Fonction 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 une fonction ventriculaire gauche réduite, une bradycardie grave ou bien une hypotension grave.

Insuffisance rénale

Le diltiazem doit être utilisé avec prudence chez les insuffisants rénaux. Le diltiazem étant excrété par le rein, on recommande de surveiller les paramètres de la fonction rénale et d'ajuster prudemment la dose chez les insuffisants rénaux (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 le diltiazem.

Peau

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 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

Le diltiazem en capsules à libération contrôlée est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes aptes à procréer. Des malformations fœtales et des effets indésirables sur la grossesse ont été signalés chez les animaux. Dans des études à dose répétée, une forte fréquence de malformations de la colonne vertébrale était présente chez les petits de souris recevant plus que 50 mg/kg de chlorhydrate de diltiazem par voie orale.

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

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité d'ACT Diltiazem CD n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi dans cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Le diltiazem doit être administré prudemment aux patients âgés (de 65 ans et plus). La fréquence d'effets indésirables est d'environ 13 % plus élevée au sein de ce groupe. Les effets indésirables qui surviennent le plus souvent sont les suivantes : œdème périphérique, bradycardie, palpitations, étourdissements, éruption cutanée et polyurie. Il est donc recommandé de procéder soigneusement dans le titrage (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Angine : Des effets indésirables ont été signalés chez 21,1 % des patients dans les essais contrôlés, et ils ont nécessité l'arrêt du traitement chez 2,2 % des patients. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient : bloc AV du premier degré (5,8 %), étourdissements (3,0 %), maux de tête (3,0 %), asthénie (2,7 %), bradycardie (2,5 %) et angine de poitrine (1,6 %).

Hypotension : Des effets indésirables ont été signalés chez 30,7 % des patients dans les essais contrôlés, et ils ont nécessité l'abandon du traitement chez 2,1 % d'entre eux. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : maux de tête (8,7 %), œdème (4,0 %), bradycardie (3,7 %), étourdissements (3,4 %), anomalie à l'ECG (2,9 %), asthénie (2,6 %) et bloc AV du premier degré (2,1 %).

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.

Angine

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

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

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

Cardiovasculaires : Bloc AV du premier degré (5,8 %), bradycardie (2,5 %), angine de poitrine (1,6 %), œdème périphérique (1,4 %), palpitations (1,1 %) et extrasystoles ventriculaires (0,8 %).

Système nerveux central : Étourdissements (3,0 %), maux de tête (3,0 %), asthénie (2,7 %), insomnie (1,1 %), nervosité (0,8 %).

Dermatologiques : Éruption cutanée (0,8 %).

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

Autres : Amblyopie (0,5 %).

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

Hypertension

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Profil global d'innocuité du diltiazem

Lors d'essais cliniques sur le diltiazem portant sur plus de 3300 patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient les suivants : céphalées (4,6 %), œdème (4,6 %), étourdissements (3,5 %), asthénie (2,7 %), bloc AV du premier degré (2,4 %), bradycardie (1,7 %), bouffées vasomotrices (1,5 %), nausée (1,4 %), éruptions cutanées (1,2 %) et dyspepsie (1,0 %).

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

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

Dermatologiques : Pétéchies, prurit, photosensibilité, urticaire.

Troubles oculaires : Amblyopie, irritation oculaire.

Troubles gastro-intestinaux : Anorexie, diarrhée, dysgueusie, dyspepsie, vomissement, gain pondéral, soif, constipation.

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

Investigations : Élévations légères de l'AST, de l'ALT, de la LDH et de la phosphatase alcaline (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) augmentation de la créatine kinase.

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

Troubles du système nerveux et psychiatrique : Amnésie, dépression, démarche anormale, nervosité, somnolence, hallucinations, paresthésie, changement de personnalité, tintement, tremblement, rêves anormaux, insomnie.

Troubles rénaux et urinaires : Nycturie, polyurie.

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

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

Troubles vasculaires : Hypotension orthostatique.

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

Troubles du sang et du système lymphatique : Thrombocytopénie, anémie hémolytique, allongement du temps de saignement, leucopénie

Troubles du système nerveux et troubles psychiatriques : Changements d'humeur y compris dépression, symptômes extrapyramidaux

Troubles cardiaques : Bloc sino-auriculaire, insuffisance cardiaque congestive, arrêt sinusal, arrêt cardiaque (asystole)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Bronchospasmes (incluant une aggravation de l'asthme)

Troubles gastro-intestinaux : Hyperplasie gingivale

Troubles métaboliques et nutritionnels : Hyperglycémie, diabète (nouvelle apparition), aggravation d'un diabète existant (de type 1 ou 2)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Photosensibilité, (y compris kératose lichénoïde des parties de la peau exposée au soleil), œdème de Quincke, érythème multiforme (y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique), transpiration, dermatite exfoliatrice (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*), pustulose exanthémateuse aiguë généralisée, érythème occasionnellement desquamatif avec ou sans fièvre, réactions allergiques, alopecie, purpura

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

Troubles hépatobiliaires : Hépatite

Troubles rénaux : Insuffisance rénale aiguë

Troubles du système reproducteur ou des seins : Gynécomastie

Troubles oculaires : Décollement de la rétine, rétinopathie

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Myopathie

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- Utilisation concomitante d'une perfusion de dantrolène;
- Utilisation concomitante d'ivabradine;
- Utilisation concomitante de mésylate de lomitapide

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Système de cytochromes P450

Comme avec tous les médicaments, la prudence est de rigueur quand on traite des patients avec plusieurs médicaments. La biotransformation du diltiazem, un substrat de la glycoprotéine P (P-gp), est principalement assurée par le CYP3A4, un 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.

9.4 Interactions médicament-médicament

L'administration d'ACT DILTIAZEM CD en concomitance avec du mésylate de lomitapide est contre-indiquée, en raison du risque d'augmentation des concentrations de mésylate de lomitapide par suite de l'inhibition du CYP3A4 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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.

Tableau 2 – Interactions médicamenteuses rapportées ou potentielles

Nom propre / commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique ou antiplaquettaires comme : ticagrelor, cilostazol, clopidogrel, dipyridamole, ticlodipine	T	↑ hémorragie	Étant donné le risque accru d'hémorragie attribuable à l'effet additif potentiel ou observé sur l'agrégation plaquettaire associé à la vasodilatation, ou à la prévention de la réaction vasoconstrictrice normale à l'hémorragie, il faut user de prudence au moment d'administrer l'acide acétylsalicylique ou des antiplaquettaires comme le ticagrelor, le cilostazol et le clopidogrel conjointement avec le diltiazem. Par ailleurs, il est aussi plausible que le dipyridamole et la ticlodipine soient associés à des interactions médicamenteuses. Il pourrait être nécessaire de procéder à un ajustement de la posologie et à une surveillance de l'innocuité quand une administration conjointe est inévitable.
Alphabloquants	T	↑ antihypertenseur	Le traitement concomitant par des alphabloquants peut produire ou aggraver l'hypotension. La combinaison du diltiazem

Nom propre / commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			et d'un alfabloquant ne doit être envisagée qu'en présence d'un contrôle strict de la tension artérielle.
Amiodarone, digoxine	EC	↑ bradycardie	On a signalé de graves anomalies de conduction, notamment bloc cardiaque de divers degrés, arrêt sinusal et insuffisance de débit cardiaque mettant la vie du patient en danger, à la suite de l'administration concomitante de diltiazem et d'amiodarone. Ces médicaments peuvent également avoir un effet additif sur la conduction et la contractilité cardiaques. Un risque accru de bradycardie a été observé lorsque diltiazem est administré en concomitance avec de l'amiodarone. Il faut user de prudence lorsque ces médicaments sont combinés avec le diltiazem, en particulier chez les sujets âgés et à des doses élevées.
Anesthésiques	T	↑ dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme cardiaque	La dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme du cœur, ainsi que la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques peuvent être potentialisées par les bloqueurs de canaux calciques. En cas d'administration concomitante, l'ajustement posologique des anesthésiques et des bloqueurs de canaux calciques doit s'effectuer avec prudence.
Benzodiazépines (midazolam, triazolam)	EC	↑ concentration plasmatique des benzodiazépines	Le diltiazem augmente de façon significative les pics plasmatiques et la demi-vie d'élimination du triazolam et du midazolam. Il faut user de précautions spéciales (étroite surveillance médicale et/ou ajustement posologique) en prescrivant des benzodiazépines à action brève métabolisées par le CYP3A4 chez des patients prenant 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

Nom propre / commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>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.</p> <p>Un risque accru de dépression a été signalé lorsque le diltiazem était administré en concomitance avec des bêtabloquants (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).</p>
Carbamazépine	EC	↑ taux de carbamazépine sérique	L'administration concomitante de diltiazem et de carbamazépine a produit une élévation des taux sériques de carbamazépine (hausse de 40 % à 72 %), ce qui, dans certains cas, a entraîné une toxicité. Les patients recevant ces médicaments de façon concomitante doivent donc être surveillés afin de pouvoir détecter toute interaction médicamenteuse possible, et il peut être nécessaire de procéder à des ajustements posologiques de la carbamazépine et/ou du diltiazem.
Anti-H ₂ (cimétidine, ranitidine)	EC	↑ exposition au diltiazem	Dans une étude effectuée auprès de six volontaires sains, une élévation significative des pics plasmatiques du diltiazem (C _{max}) (58 %) et une augmentation de son aire sous la courbe (ASC) (53 %) ont été observées après un traitement d'une semaine par la cimétidine à 1200 mg par jour et par une dose orale unique de diltiazem de 60 mg. La ranitidine a produit des élévations moins marquées et non significatives. Les patients

Nom propre / commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			qui reçoivent déjà du diltiazem devront être surveillés attentivement, dans le but de détecter une modification de l'effet pharmacologique lors de la mise en route ou de l'interruption du traitement par la cimétidine. Il faudra peut-être ajuster la dose du diltiazem.
Corticostéroïdes (méthylprednisolone)	T	↑ concentration plasmatique de la P-gp	Inhibition du métabolisme de la méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la P-glycoprotéine par le diltiazem. Par conséquent, il faut surveiller les patients si l'on instaure un traitement par la méthylprednisolone et un ajustement posologique peut être nécessaire.
Cyclosporine	EC	↑ concentration de cyclosporine dans des populations spécifiques	L'administration concomitante de diltiazem et de cyclosporine a produit une augmentation des concentrations de cyclosporine. Une interaction pharmacocinétique entre le diltiazem et la cyclosporine a été observée pendant des études portant sur des patients ayant reçu une transplantation rénale ou cardiaque. Une réduction de 15 % à 48 % de la dose de cyclosporine a été nécessaire chez ces patients pour maintenir les concentrations plasmatiques minimales de cyclosporine à un niveau semblable à celui qui était observé avant l'ajout du diltiazem. Si ces produits doivent être administrés simultanément, on devra surveiller les concentrations de cyclosporine, en particulier au moment d'amorcer, d'ajuster ou d'interrompre le traitement par le diltiazem. Il se peut qu'on doive ajuster à la baisse la dose de cyclosporine. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques de diltiazem n'a pas été évalué.
Dantrolène (perfusion)	EC	Effet de fibrillation ventriculaire chez les animaux	On a régulièrement observé une fibrillation ventriculaire létale chez les animaux lors de l'administration intraveineuse concomitante de vérapamil et de dantrolène. La

Nom propre / commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		observés	combinaison d'un bloqueur des canaux calciques et du dantrolène est donc potentiellement dangereuse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Digitaliques	EC	↑ taux sériques de digoxine	Le diltiazem et les glucosides cardiotoniques peuvent avoir un effet additif en prolongeant la conduction AV. Dans des essais cliniques, l'administration simultanée de diltiazem et de digoxine a produit une augmentation des concentrations sériques de digoxine, avec prolongation de la conduction AV. Cette augmentation résulterait d'une diminution de la clairance rénale de la digoxine. Il est donc essentiel de surveiller attentivement les patients recevant un tel traitement d'association, en particulier s'ils sont atteints d'une insuffisance rénale. Dans ces cas, il peut être utile d'ajuster à la baisse la dose de la digoxine.
Inducteurs du CYP3A4 (p. ex., avasimibe, carbamazépine, phénytoïne, rifampine)	T	↓ concentration plasmatique du diltiazem	Il faut user de prudence au moment d'administrer le diltiazem conjointement avec des inducteurs du CYP3A4, et un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire pour maintenir l'efficacité du traitement. Par conséquent, la surveillance du traitement est nécessaire.
Ivabradine		↑ (2-3 fois) ASC de l'ivabradine. Diminution additionnelle de la fréquence cardiaque.	L'utilisation concomitante d'ivabradine est contre-indiquée en raison des effets bradycardisants additifs du diltiazem sur la fréquence cardiaque, qui s'ajoutent à ceux de l'ivabradine (voir 2 CONTRE-INDICATIONS)
Lithium	T	↑ neurotoxicité du lithium	Risque accru de neurotoxicité induite par le lithium.
Mésylate de lométapide	T	↑ (4-10 fois) ASC du mésylate de lométapide	L'administration concomitante de mésylate de lométapide et de diltiazem est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
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

Nom propre / commun	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			augmenter les effets indésirables cardiaques est accru). Une telle combinaison ne doit être utilisée que sous étroite surveillance clinique et par ECG.
Phénytoïne	C	↑ concentration plasmatique de phénytoïne	Lorsqu'il est administré conjointement avec la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration sérique de phénytoïne. Dans certains rapports spontanés, on a signalé une concentration deux ou trois fois plus élevée. Parmi les signes et les symptômes de toxicité de la phénytoïne, on compte un nystagmus, une ataxie, une dysarthrie, des tremblements, une hyperréflexie, une somnolence, un assoupissement, une léthargie, un trouble de l'élocution, une vision brouillée, des nausées et des vomissements. Il faut user de prudence au moment d'administrer le diltiazem conjointement avec la phénytoïne. Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de phénytoïne.
Rifampicine	EC	↓ 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'amorce ou de l'interruption d'un traitement par la rifampicine.
Dérivés nitrés à courte ou longue durée d'action	T	↑ effet vasodilatateur	On observe une augmentation des effets hypotenseurs et de la sensation d'évanouissement (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.
Statines (lovastatine,	EC	↑ exposition à la lovastatine	Au cours d'une étude portant sur 10 sujets, l'administration concomitante de

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

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

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

9.5 Interactions médicament-aliments

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 inexpliqué 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 grave 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-plantes médicinales

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

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

Angine

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

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

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

Hypertension

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

10.2 Pharmacodynamie

Le diltiazem produit des effets antihypertenseurs en position couchée aussi bien que debout. La fréquence cardiaque au repos est habituellement légèrement réduite. Durant l'exercice dynamique, les augmentations de la tension diastolique sont inhibées tandis que la tension systolique maximale réalisable n'est habituellement pas touchée. La fréquence cardiaque à l'exercice maximum est réduite.

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

Le traitement chronique par le diltiazem ne produit aucun changement, ou une augmentation, des catécholamines plasmatiques en circulation. Aucune activité accrue de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone n'a, toutefois, été observée. Le diltiazem inhibe les effets rénaux et périphériques de l'angiotensine II.

Chez l'être humain, le diltiazem intraveineux en doses de 20 mg prolonge le temps de conduction AH et les périodes fonctionnelle et réfractaire effectives du nœud AV d'environ 20 %. L'administration orale chronique de diltiazem en doses allant jusqu'à 540 mg par jour a provoqué de petites augmentations de l'intervalle PR. Des blocs AV du deuxième et du troisième degré ont été observés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Chez les patients souffrant de la maladie du sinus, le diltiazem prolonge de façon significative la durée du cycle sinusal (jusqu'à 50 % dans certains cas).

10.3 Pharmacocinétique

Le diltiazem est un inhibiteur modéré du CYP3A4, et il multiplie par 3,8 l'exposition au midazolam oral, un substrat sélectif du CYP3A4. Dans une étude *in vitro*, le diltiazem était à la fois un substrat et un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gP), un transporteur d'efflux.

L'administration conjointe de diltiazem et de digoxine, un substrat de la P-gP, a été associée à une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine et de l'exposition au médicament d'environ 20 % et 40 %, respectivement.

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

Le chlorhydrate de diltiazem contenu dans la capsule à libération contrôlée est absorbé à plus de 95 %. On peut déceler la présence de médicament dans le plasma 2 heures après l'administration d'une seule capsule de 360 mg, et la concentration plasmatique maximale est atteinte 10 à 14 heures après son administration. Lorsque le chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée était pris avec un petit déjeuner à haute teneur en matières grasses, l'étendue de l'absorption de diltiazem n'était pas touchée, mais elle était retardée. La libération massive ne survient pas.

On observe un écart de la linéarité similaire à celui noté avec les comprimés de chlorhydrate de diltiazem. Quand la dose quotidienne de capsules à libération contrôlée de chlorhydrate de diltiazem passe de 120 mg à 240 mg, l'aire sous la courbe (ASC) est 2,7 fois plus élevée. L'augmentation de 240 mg à 360 mg de la dose provoque une augmentation de 1,6 fois de l'ASC.

Une étude comparant les patients avec fonction hépatique normale aux patients de cirrhose hépatique a relevé une augmentation de la demi-vie et une augmentation de 69 % de la biodisponibilité chez les patients avec atteinte hépatique. Une étude à dose unique chez les patients avec fonction rénale très compromise n'a montré aucune différence dans la demi-vie du diltiazem par rapport aux patients avec fonction rénale normale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Absorption

Le diltiazem est bien absorbé depuis le tractus gastro-intestinal et il est sujet à un effet de premier passage étendu produisant une biodisponibilité absolue (par rapport à l'administration intraveineuse) d'environ 40 %.

Distribution

Les concentrations sanguines thérapeutiques semblent être dans la fourchette de 50 à 200 ng/mL et la demi-vie d'élimination plasmatique (phase bêta) en réponse à l'administration

d'une dose unique ou multiple est d'environ 3,5 à 6,0 heures. Les études de fixation sérique humaine *in vitro* ont révélé que 70 à 80 % du diltiazem est fixé aux protéines plasmatiques.

Métabolisme

Les voies métaboliques du diltiazem comprennent la *N*- et *O*-déméthylation (par le cytochrome P450), la désacétylation (par estérases plasmatiques et tissulaires), en sus de la conjugaison (par sulfatation et glucuronidation). Des études *in vitro* ont démontré que le CYP3A4 est le principal isoenzyme CYP participant à la *N*-déméthylation. Le principal métabolite, le désacétyldiltiazem, est présent dans le plasma à des concentrations de 10 % à 20 % du composé parent et il est 25 à 50 % aussi puissant que le diltiazem en termes de vasodilatation coronarienne.

Élimination

Le diltiazem subit un métabolisme hépatique intensif dans lequel seulement 2 à 4 % du médicament apparaît inchangé dans l'urine et 6 à 7 % apparaît sous forme de métabolites. La demi-vie d'élimination apparente après l'administration d'une dose unique ou de doses multiples est de 5 à 8 heures.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

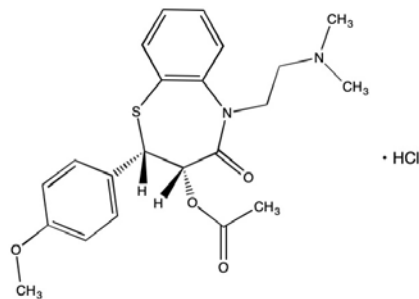
Dénomination commune : Chlorhydrate de diltiazem

Dénomination systématique : Monochlorhydrate 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 : La molécule est une substance ou poudre cristalline blanche au goût amer.

Solubilité : Le diltiazem est considéré comme étant librement soluble dans l'eau, le méthanol ou le chloroforme, et légèrement soluble dans l'éthanol absolu et à peine soluble dans le benzène.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques, par indication

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de capsules de diltiazem à libération contrôlée de 300 mg — ACT Diltiazem CD (Teva Canada Limitée) et PrCARDIZEM® CD (Hoechst Marion Roussel Canada Inc.) — mesurés lors d'une étude de biodisponibilité comparative croisée à deux facteurs au cours de laquelle des adultes de sexe masculin à jeun en bonne santé ont reçu, après répartition aléatoire, une dose unique des agents. Les données de biodisponibilité comparative présentées dans le tableau ci-dessous proviennent des 31 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Diltiazem (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	2374,7 2676,0 (46,8)	2324,9 2632,1 (44,8)	102,4	92,9 – 112,8
ASC _I (ng•h/mL)	2456,5 2761,6 (46,8)	2417,3 2 734,3 (45,3)	102,0	
C _{max} (ng/mL)	127,52 139,3 (39,2)	102,33 132,54 (40,9)	105,8	96,0 – 116,7
t _{max} ³ (h)	9,3 (5,0 – 18,0)	6,2 (5,0 – 18,0)		
t _½ ⁴ (h)	6,8 (24,2)	7,5 (35,9)		

¹ Capsules à libération contrôlée ACT Diltiazem CD (chlorhydrate de diltiazem) de 300 mg (Teva Canada Limitée).

² Capsules à libération contrôlée PrCARDIZEM® CD (chlorhydrate de diltiazem) de 300 mg (Hoechst Marion Roussel Canada Inc.).

³ Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de capsules de diltiazem à libération contrôlée de 300 mg — ACT Diltiazem CD (Teva Canada Limitée) et PrCARDIZEM® CD (Hoechst Marion Roussel Canada Inc.) — mesurés lors d'une étude de biodisponibilité comparative croisée à deux facteurs au cours de laquelle des

adultes de sexe masculin en bonne santé ont reçu, après répartition aléatoire, une dose unique des agents administrés après un repas à teneur élevée en lipides et en calories. Les données de biodisponibilité comparative présentées dans le tableau ci-dessous proviennent des 24 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Diltiazem (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _T (ng•h/mL)	2519,6 2690,7 (41,9)	2290,6 2435,0 (34,4)	110,0	100,9 – 119,8
ASC _I (ng•h/mL)	2572,9 2746,0 (41,5)	2343,8 2492,3 (34,3)	109,5	
C _{max} (ng/mL)	136,2 143,9 (40,0)	124,3 131,12 (36,3)	109,5	98,5 – 121,6
t _{max} ³ (h)	14,0 (5,0 – 18,0)	10,8 (6,5-24,0)		
t _½ ⁴ (h)	5,4 (14,7)	5,3 (17,3)		

¹ Capsules à libération contrôlée ACT Diltiazem CD (chlorhydrate de diltiazem) de 300 mg (Teva Canada Limitée).

² Capsules à libération contrôlée PrCARDIZEM® CD (chlorhydrate de diltiazem) de 300 mg (Hoechst Marion Roussel Canada Inc.).

³ Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de capsules de diltiazem à libération contrôlée de 300 mg — ACT Diltiazem CD (Teva Canada Limitée) et PrCARDIZEM® CD (Hoechst Marion Roussel Canada Inc.) — mesurés lors d'une étude de biodisponibilité comparative croisée à deux facteurs au cours de laquelle des adultes de sexe masculin à jeun en bonne santé ont reçu, après répartition aléatoire, des doses multiples des agents, administrées une fois par jour pendant six jours sous forme de capsules à libération contrôlée de 1 x 300 mg. Les données de biodisponibilité comparative présentées dans le tableau ci-dessous proviennent des 25 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Diltiazem (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC _{τ, éq} (ng•h/mL)	3176,7 3393,8 (39,5)	3061,5 3349,2 (40,6)	103,9	91,4 – 118,1
C _{max, éq} (ng.h/mL)	218,0 232,8 (40,5)	218,24 236,2 (37,5)	100	
C _{min, éq} (ng/mL)	71,1 83,8 (54,0)	72,4 84,0 (54,7)	98,2	
t _{max} ³ (h)	6,0 (4,0 – 18,0)	6,720 (5,0 – 16,0)		
FL ⁴ (%)	109,5 (28,1)	113,8 (21,9)		

¹ Capsules à libération contrôlée ACT Diltiazem CD (chlorhydrate de diltiazem) de 300 mg (Teva Canada Limitée).

² Capsules à libération contrôlée PrCARDIZEM® CD (chlorhydrate de diltiazem) de 300 mg (Hoechst Marion Roussel Canada Inc.).

³ Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Tableau 3 – Toxicité aiguë

Voie d'administration	Animal	Sexe	DL ₅₀ mg/kg	DL ₅₀ Marge de confiance de 95 % (mg/kg)
Orale	souris	M&F	415 à 700	(343 à 736)
	rats	M&F	560 à 810	(505 à 1004)
SC	souris	M&F	260 à 550	(220 à 672)
IP	souris	M&F	187	(165 à 211)
	rats	M&F	211	(155 à 287)

IV	souris	M&F	58 à 61	(52 à 69)
	rats	M&F	38 à 39	(34 à 44)

Les effets toxiques sont apparus rapidement et la toxicité comprenait la réduction de l'activité spontanée, la ptose, l'horripilation, l'ataxie, la perte de tonus musculaire et la perte du réflexe de redressement. L'autopsie macroscopique des animaux morts aussi bien que des survivants n'a révélé aucune anomalie.

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

Toxicité subaiguë

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

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

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

Carcinogénicité

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

Les rats ont reçu 6,25, 25 ou 100 mg/kg/jour de diltiazem pendant 24 mois. Un groupe supplémentaire a reçu 200 mg/kg pendant 12 mois. Il a été mis fin au traitement à 23 mois chez les femelles recevant 100 mg/kg en raison de la faible survie. Les femelles présentaient un gain pondéral supérieur à 100 et 200 mg/kg, la consommation d'aliments était accrue chez les deux sexes à ces niveaux posologiques. Les données sur le poids des organes ont révélé une

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

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

Mutagénicité

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

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Tableau 4 – Résultats chez les souris

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

Voie d'administration	Doses mg/kg	Heure de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
Intra-péritonéale	Dose unique de 3,1, 6,3, 12,5, 25, 50	Un des jours 5 à 16	<p>Une brachydactylie et un hématome aux membres lors de l'administration de 50 mg/kg au jour 13.</p> <p>Des malformations de la colonne vertébrale du niveau thoracique au niveau coccygien et des malformations des côtes ont été observées lorsqu'une dose de 25 mg/kg ou plus était administrée au jour 9.</p>

Tableau 5 – Résultats chez les rats

Voie d'administration	Doses mg/kg	Heure de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
Orale	10, 50, 100, 200, 400	Jours 9 à 14	Aucun effet tératogène. Taux élevé de mortalité chez les fœtus lors de l'administration des doses de 200 et de 400 mg/kg.
Orale	10, 30, 100	Jours 6 à 15	Aucun effet tératogène.
Orale	Doses uniques de 300, 400, 600	Un des jours 9 à 14	Incidence significative de malformations squelettiques touchant les vertèbres et les sternèbres lors de l'administration de 400 mg/kg au jour 11. Un œdème général, une queue courte ou absente ont été observés lors de l'administration de 600 mg/kg au jour 12.
Intra-péritonéale	0,2, 2,0, 20, 40, 80	Jours 9 à 14	Une brachydactylie et un hématome de la patte avant et de la queue ainsi qu'un taux élevé de mortalité fœtale ont été observés lors de l'administration de 80 mg/kg.

Voie d'administration	Doses mg/kg	Heure de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
Intra-péritonéale	80	Jours 9 à 11	Anomalies vertébrales.
Intra-péritonéale	80	Jours 12 à 14	Brachydactylie, hématome de la patte avant et difformités de la queue ainsi que taux élevé de mortalité fœtale.
Intra-péritonéale	Dose unique de 80	Un des jours 9 à 14	La mortalité fœtale a augmenté au jour 11, a atteint 100 % au jour 12 et a diminué par la suite. L'administration de la dose de 80 mg/kg aux jours 13 et 14 a provoqué des difformités des membres et de la queue. L'administration de la dose de 80 mg/kg au jour 11 a provoqué des difformités de la colonne vertébrale.
	Doses uniques de 40	Un des jours 11 à 14	Aucun effet tératogène.

Tableau 6 – Résultats chez les lapins

Voie d'administration	Doses mg/kg	Heure de l'administration pendant la gestation	Résultats chez les petits
Orale	17,5, 35, 70	Jours 6 à 18	L'administration de 35 mg/kg a produit une augmentation significative des malformations squelettiques. Toutes les mères enceintes ont avorté entre les jours 21 et 25 de la gestation lors de l'administration de 70 mg/kg.

Intra-péritonéale	6,3, 12,5, 25	Jours 7 à 16	La mortalité fœtale a considérablement augmenté à 12,5 mg/kg et atteint 100 % à 25 mg/kg. L'administration de 12,5 mg/kg a provoqué des défauts du squelette et des malformations externes. Leur fréquence n'était pas statistiquement significative en raison du faible nombre de fœtus survivants.
-------------------	---------------	--------------	--

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

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

Observations *in vitro*

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

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

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

Observations *in vivo*

Pharmacodynamie

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

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

Pharmacocinétique

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

17 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de ^{Pr}Cardizem® CD (capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée de 120 mg, 180 mg, 240 mg et 300 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 257201, Bausch Health, Canada Inc., 16 juin 2022.
2. Monographie de ^{Pr}SANDOZ DILTIAZEM CD (capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée de 120 mg, 180 mg, 240 mg et 300 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 266613, Sandoz Canada Inc., 19 janvier 2023.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

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

PrACT Diltiazem CD

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **ACT Diltiazem CD**, 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 **ACT Diltiazem CD**.

À quoi ACT Diltiazem CD sert-il?

ACT Diltiazem CD est utilisé chez les adultes pour :

- maîtriser la douleur thoracique, qui le plus souvent survient lors d'une activité physique ou d'un stress émotionnel (angine de poitrine chronique stable). Il peut être employé avec d'autres médicaments destinés à soulager la douleur thoracique lorsque ces derniers ne procurent pas, à eux seuls, de soulagement suffisant. Normalement, ACT Diltiazem CD est utilisé chez les patients qui ont essayé d'autres traitements, mais qui n'ont pas été soulagés de manière efficace pour autant ou qui ont eu des effets secondaires.
- traiter l'hypertension légère ou modérée.

Comment ACT Diltiazem CD agit-il?

ACT Diltiazem CD appartient à une famille de médicaments appelés «inhibiteurs calciques» ou «antagonistes du calcium». Il agit en :

- produisant une relaxation des artères, ce qui permet au sang de circuler librement à l'intérieur et aide ainsi à diminuer la tension artérielle;
- réduisant la quantité d'oxygène dont le muscle cardiaque a besoin, ce qui contribue à soulager la douleur thoracique.

Quels sont les ingrédients d'ACT Diltiazem CD?

Ingrédient médicamenteux : Chlorhydrate de diltiazem

Ingrédients non médicinaux : Acétylcitrate de tributyle, copolymère d'acide méthacrylique de type B, éthylcellulose, polysorbate, sphères de sucre, stéarate de magnésium et talc. Les capsules de gélatines contiennent : AD&C bleu n° 1, dioxyde de titane, gélatine et oxyde de fer noir (300 mg seulement).

ACT Diltiazem CD est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules à libération contrôlée de : 120 mg, 180 mg, 240 mg et 300 mg

Vous ne devez pas prendre ACT Diltiazem CD si :

- vous êtes allergique au diltiazem, à tout autre ingrédient contenu dans ACT Diltiazem CD ou à son contenant;
- vous présentez un trouble du rythme cardiaque et ne portez pas de stimulateur cardiaque;
- votre tension artérielle est très basse (pression systolique inférieure à 90 mmHg);
- votre fréquence cardiaque est très basse (inférieure à 40 battements/minute);
- vous avez fait une crise cardiaque et, en raison d'insuffisance cardiaque, vous avez du liquide dans les poumons;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous êtes une femme en âge de procréer, sauf si votre professionnel de la santé et vous-même êtes convenus que vous devriez prendre ACT Diltiazem CD;
- vous allaitez ou prévoyez le faire;
- vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - dantrolène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires graves ou les fortes fièvres;
 - ivabradine, utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque;
 - mésylate de lomitapide, utilisé pour traiter l'hypercholestérolémie.

Avant de prendre ACT Diltiazem CD, 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 une maladie cardiaque, hépatique ou rénale;
- vous avez récemment eu une crise cardiaque;
- vous avez des antécédents d'insuffisance cardiaque;
- vous êtes à risque d'occlusion (blocage) intestinale;
- vous êtes asthmatique ou avez d'autres problèmes respiratoires, auquel cas ACT Diltiazem CD pourrait aggraver vos symptômes, en particulier après une augmentation de la dose;
- vous faites de l'hyperglycémie ou du diabète;
- vous avez 65 ans ou plus.

Autres mises en garde pertinentes

ACT Diltiazem CD peut causer des effets indésirables graves, notamment les suivants :

- **Problèmes rénaux** : ACT Diltiazem CD peut causer des problèmes rénaux, même aux doses prescrites. Le risque est plus élevé en cas d'insuffisance cardiaque ainsi que de fréquence cardiaque ou de tension artérielle très basses.
- **Hyperglycémie** (taux de sucre sanguin élevé) : ACT Diltiazem CD peut avoir un effet sur la glycémie. Si vous êtes diabétique, vous devez surveiller votre taux de sucre sanguin de près pendant le traitement par ACT Diltiazem CD et signaler tout résultat inhabituel à votre professionnel de la santé.

Pour plus d'information sur ces manifestations et sur les autres effets indésirables graves, reportez au tableau intitulé **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous.

Chirurgie : Mentionnez à tout médecin, dentiste, pharmacien ou autre professionnel de la santé que vous consultez que vous prenez ce médicament. Ceci est particulièrement important si vous êtes sur le point de subir une opération chirurgicale (y compris une intervention dentaire).

Grossesse

- Évitez de devenir enceinte pendant le traitement par ACT Diltiazem CD. Si vous êtes en mesure de procréer, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement. Demandez à votre professionnel de la santé quel est le meilleur moyen de contraception à utiliser pendant la prise d'ACT Diltiazem CD.
- La prise d'ACT Diltiazem CD pendant la grossesse pourrait être néfaste pour le bébé à naître. Votre professionnel de la santé discutera des risques avec vous.
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte, cessez de prendre ACT Diltiazem CD et informez-en votre professionnel de la santé **immédiatement**.

Allaitement : ACT Diltiazem CD passe dans le lait maternel et peut nuire au nourrisson. Par conséquent, n'allaitez pas votre bébé durant le traitement par ACT Diltiazem CD. Demandez à votre professionnel de la santé quel est le meilleur moyen de nourrir votre enfant pendant cette période.

Adultes (de 65 ans ou plus) : Les effets indésirables tels qu'enflure des bras ou des jambes, battements cardiaques irréguliers, étourdissements, éruptions cutanées et pollakiurie (envie fréquente d'uriner) peuvent être plus fréquents chez ces personnes. Votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose d'ACT Diltiazem CD. Il surveillera votre état de santé pendant le traitement comme tel, et après.

Bilans de santé et examens

- Pendant votre traitement par ACT Diltiazem CD, vous devrez rencontrer régulièrement votre professionnel de la santé, afin qu'il puisse vérifier si tout va bien avec votre santé. Pour ce faire :
- il vous fera passer des analyses de sang et d'urine, afin de vérifier l'état de santé de votre foie et de vos reins, et de mesurer le taux de sucre dans votre sang;
- il examinera vos poumons et vérifiera si vous avez des problèmes respiratoires quelconques.
- ACT Diltiazem CD peut perturber les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé déterminera le moment opportun pour les faire et en interprétera les résultats.

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.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas ACT Diltiazem CD avec :

- du dantrolène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires graves ou les fortes fièvres;
- de l'ivabradine, utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque;

- du mésylate de lomitapide, utilisé pour traiter l'hypercholestérolémie.

La prise d'ACT Diltiazem CD avec l'un ou l'autre de ces médicaments peut causer de graves interactions médicamenteuses. Si vous n'êtes pas certain si vous prenez ou non ces médicaments, renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ACT Diltiazem CD :

- Médicaments dont le nom se termine en « azole » utilisés pour traiter les infections fongiques.
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, tels que la rifampine, l'érythromycine et la clarithromycine.
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, comme les antagonistes alpha et les bêtabloquants.
- Médicaments pour le cœur : amiodarone, digoxine, digitale, flécaïnide, nifédipine, propafénone, quinidine, vérapamil
- Médicaments pour traiter la douleur thoracique (angine), tels que les nitrates à action rapide ou prolongée.
- Médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie, comme la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital.
- Médicaments utilisés pour abaisser le cholestérol sanguin, comme les « statines ».
- Médicaments utilisés pour réduire l'acidité gastrique et traiter les ulcères gastriques ou intestinaux, comme la cimétidine et la ranitidine.
- Médicaments utilisés pour traiter l'inflammation, comme les corticostéroïdes (y compris la méthylprednisolone).
- Acide acétylsalicylique (AAS ou Aspirin), ou médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins, comme le ticagrelor, le cilostazol, le clopidogrel, le dipyridamole, la ticlopidine, la warfarine.
- Somnifères, tels que les benzodiazépines (midazolam, triazolam).
- Anesthésiques.
- Cyclosporine, utilisée pour affaiblir le système immunitaire.
- Lithium, utilisé pour traiter le trouble bipolaire.
- Imipramine, utilisée pour traiter la dépression.
- Théophylline, utilisée pour traiter l'asthme ou d'autres maladies pulmonaires.
- Terfénadine, utilisée pour traiter les allergies.
- Ritonavir, utilisé pour le traitement de l'infection par le VIH/le sida.
- Produits contenant du calcium, tels que les multivitamines avec minéraux.
- Agents de contraste pour la radiographie.

Alcool

La consommation d'alcool pendant le traitement par ACT Diltiazem CD 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 susceptibles de se produire après la

première dose et après une augmentation de la dose. Avisez votre professionnel de la santé 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

La consommation de jus de pamplemousse durant le traitement par ACT Diltiazem CD peut causer des maux de tête, des battements cardiaques irréguliers, de l'œdème (enflure), un gain de poids inexpliqué et des douleurs thoraciques. Prévenez votre professionnel de la santé si vous présentez ces symptômes. Il vous recommandera alors peut-être d'éviter de consommer de jus de pamplemousse pendant le traitement par ACT Diltiazem CD.

Utilisation d'ACT Diltiazem CD

- Votre dose a été établie/personnalisée juste pour vous. Prenez ACT Diltiazem CD en suivant très exactement les directives de votre professionnel de la santé.
- ACT Diltiazem CD se prend une fois par jour.
- Avalez les capsules entières. Il ne faut pas les mâcher ou les écraser.
- N'augmentez pas ou ne diminuez pas votre dose sans consulter votre professionnel de la santé. La prise d'une dose plus élevée peut entraîner davantage d'effets secondaires et risque de conduire à un surdosage.

Dose habituelle

Soulagement de la douleur thoracique

- **Dose de départ habituelle** : 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 une fois par jour. Suivez rigoureusement les directives de votre professionnel de la santé.

Traitement de l'hypertension

- **Dose de départ habituelle** : Entre 180 mg et 240 mg une fois par jour.
- Une dose de 120 mg par jour est parfois prescrite.
- **Dose maximale** : 360 mg par jour.

Surdosage

Les signes possibles du surdosage d'ACT Diltiazem CD sont :

- fréquence cardiaque très lente ou irrégulière;
- tension artérielle très basse;
- problèmes rénaux;
- pompage insuffisant du sang par le cœur ou arrêt soudain des battements cardiaques.

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée d'ACT Diltiazem CD, 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 omis une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Toutefois, si l'heure de la prochaine dose approche, laissez tomber la dose oubliée et prenez la prochaine à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser celle que vous avez oubliée.

Effets secondaires possibles d'ACT Diltiazem CD

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

Les effets secondaires possibles sont :

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

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 (pression sanguine basse) : 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,		√	

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	
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 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 (incapacité du cœur à pomper le sang comme il le devrait) : Essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, toux, manque d'appétit, nausées, battements		✓	

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	
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 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 d'être 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

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

Pour de plus amples renseignements au sujet d'ACT Diltiazem CD :

- 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.

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

Dernière révision : 6 juin 2023