

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

^{Pr}**SANDOZ DILTIAZEM CD**

Chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée
En capsules à libération contrôlée, 120 mg, 180 mg, 240 mg et 300 mg

Norme du fabricant

Antihypertenseur
Antiangineux

Sandoz Canada Inc.
110, rue de Lauzon
Boucherville, Québec, Canada
J4B1E6

Date d'approbation initiale
11 janvier 2006
Date de révision
20 janvier 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 266613

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

[2 CONTRE-INDICATIONS](#)

01/2023

TABLEAU DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR EL PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations spéciales.....	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement.....	12
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 déterminés au cours des essais cliniques	12

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.1	Interactions médicamenteuses graves	15
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.3	Interactions médicaments-comportement	16
9.4	Interactions médicaments-médicaments.....	16
9.5	Interactions médicament-aliment	24
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	24
9.7	Effets du médicament-tests de laboratoire.....	24
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	24
10.1	Mode d'action	24
10.2	Pharmacodynamie	25
10.3	Pharmacocinétique	25
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	27
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....		28
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE.....	28
14	ESSAIS CLINIQUES.....	29
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	29
15	MICROBIOLOGIE.....	31
16	TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE	32
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	39
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		40

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR EL PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Sandoz Diltiazem CD, chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée est indiqué pour :

- **Angine de poitrine**

Sandoz Diltiazem CD est indiqué pour le traitement de l'angor chronique stable (angine de poitrine associée à l'effort) sans manifestation de vasospasme chez les patients qui restent symptomatiques en dépit de doses adéquates de bêtabloquants et/ou de dérivés nitrés organiques, ou qui ne peuvent tolérer ces agents. Sandoz Diltiazem CD peut être essayé en association avec des bêta-bloquants chez les patients présentant un angor chronique stable et dont la fonction ventriculaire est normale. Quand on instaure un tel traitement d'association, il faut surveiller les patients de près (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- **Hypertension artérielle**

Sandoz Diltiazem CD est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée. L'innocuité de l'administration concomitante de Sandoz Diltiazem CD et 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 de Sandoz Diltiazem CD n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans): La pharmacocinétique de chlorhydrate de diltiazem chez les personnes âgées n'ont pas été établies. Les résultats préliminaires chez les personnes âgées suggèrent des doses plus petites pour ce groupe d'âges.

2 CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de diltiazem est contre-indiqué :

- chez les patients avec la maladie du sinus, sauf en présence d'un stimulateur ventriculaire fonctionnel;
- chez les patients avec bloc AV au deuxième ou au troisième degré;
- chez les patients présentant une hypersensibilité connue au diltiazem ou tout autre ingrédient non-médicinaux;;

- chez les patients avec hypotension (moins de 90 mmHg systolique);
chez les patients atteints de bradycardie sévère (moins de 40 battements par minute);
- chez les patients qui ont subi un infarctus du myocarde et présentent une insuffisance ventriculaire gauche qui se manifeste par une congestion pulmonaire;
- chez les femmes enceintes et les femmes aptes à procréer.
- en cas d'utilisation concomitante d'une perfusion de dantrolène.
- en cas d'utilisation concomitante d'ivabradine.
- En cas d'utilisation concomitante de mésylate de lomitapide peut amener à une augmentation de concentration de mésylate de lomitapide due à l'inhibition de CYP3A4 (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#))

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Personnes âgées (voir [4.2 dose recommandée et modification posologique](#) et 7.1.4 personnes âgées).
- Insuffisance rénale (voir [4.2 dose recommandée et modification posologique](#) et 7 Mises en garde et Précautions).
- Insuffisance hépatique (voir [4.2 dose recommandée et modification posologique](#) et 7 Mises en garde et Précautions).
- Exclure de la grossesse (voir [2 contre-indications](#) et 7.1.1 femmes enceintes).
- Thérapie concomitante avec des médicaments métabolisés par le système de CYP450 (voir 9.1 [Interactions médicamenteuses graves](#), [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#))

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Angine de poitrine

Les doses utilisées dans le traitement de l'angine de poitrine doivent être ajustées selon les besoins du patient, en commençant par une dose de 120 à 180 mg 1 fois par jour. Il se peut que certains patients répondent à des doses plus élevées pouvant atteindre 360 mg 1 fois par jour. Si un ajustement posologique est nécessaire, il doit s'effectuer sur une période de 7 à 14 jours.

On peut faire passer en toute sécurité à Sandoz Diltiazem CD en 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 clinique avec des doses supérieures à 360 mg est limitée. Cependant, la fréquence des effets indésirables s'accroît à mesure qu'augmente la dose; la relation dose-effet est la plus forte dans les cas de bloc AV du 1er degré, d'étourdissements et de bradycardie sinusale. Par conséquent, les doses supérieures à 360 mg ne sont pas recommandées.

Hypertension artérielle

La posologie doit être individualisée selon la tolérance et la réponse du patient aux capsules Sandoz 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.

La dose maximale est de 360 mg par jour.

Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des capsules Sandoz Diltiazem CD ou des antihypertenseurs concomitants lors de leur combinaison. Voir [7 MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS](#) concernant l'utilisation avec les bêta-bloquants.

Personnes âgées

Le profil pharmacocinétique du diltiazem chez les patients âgés n'a pas encore été établi avec certitude. D'après les résultats préliminaires chez des patients âgés (plus de 65 ans), il pourrait être nécessaire de diminuer la dose chez les personnes de ce groupe d'âge. (voir [7 MISES EN GARDE ET 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.4 Administration

Les capsules de Sandoz Diltiazem CD ne doivent pas être croqués ni écrasées.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

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

Les effets observés après surdosage par le diltiazem comprenaient : bradycardie sinusale avec ou sans dissociation isorythmique, hypotension prononcée pouvant mener au collapsus, insuffisance rénale aiguë, arrêt sinusal, bloc cardiaque, trouble de conduction auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque et insuffisance cardiaque.

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

Dans le cas d'un surdosage ou d'une réponse exagérée, on devra utiliser des mesures de soutien appropriées, accompagnées d'un lavage gastrique. D'après quelques données, la plasmaphérèse et l'hémo perfusion sur charbon activé accéléreraient l'élimination du diltiazem. On peut envisager les mesures suivantes :

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

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Formes posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicamenteux
Orale	Capsules 125 mg, 180 mg, 240 mg, 300	sphères de sucre,

	mg Chlorhydrate de diltiazem	éthylcellulose, polysorbate, acétylcitrate de tributyle, talc, copolymère d'acide méthacrylique de type B et stéarate de magnésium. Les capsules de gélatine contiennent : gélatine, FD&C bleu n° 1, dioxyde de titane et oxyde de fer noir (300 mg seulement).
--	---------------------------------	---

Table 2 : Description

Sandoz Diltiazem CD	Description
Sandoz Diltiazem CD 120 mg	Une capsule opaque bleu turquoise pâle porte l'impression RXP 120 mg et contenant des pastilles rondes de couleur blanc cassé.
Sandoz Diltiazem CD 180 mg	Une capsule opaque de couleur bleu turquoise pâle/bleu pâle, portant l'impression RXP 180 mg et contenant des pastilles rondes de couleur blanc cassé.
Sandoz Diltiazem CD 240 mg	Une capsule opaque de couleur bleu pâle, portant l'impression RXP 240 mg et contenant des pastilles rondes de couleur blanc cassé.
Sandoz Diltiazem CD 300 mg	Une capsule opaque de couleur gris pâle/bleu pâle, portant l'impression RXP 300 mg et contenant des pastilles rondes de couleur blanc cassé.

Les capsules **Sandoz Diltiazem CD à 120 mg** sont offertes en bouteilles de 100 et de 500 capsules.

Les capsules **Sandoz Diltiazem CD à 180 mg** sont offertes en bouteilles de 100 et de 500 capsules.

Les capsules **Sandoz Diltiazem CD à 240 mg** sont offertes en bouteilles de 100 et de 500 capsules.

Les capsules **Sandoz Diltiazem CD à 300 mg** sont offertes en bouteilles de 100 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cardiovasculaire

Conduction cardiaque

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

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

L'administration concomitante de diltiazem avec des agents connus comme affectant la conduction cardiaque (tels que les bêta-bloquants, la digitale ou l'amiodarone) peut provoquer des effets additifs sur la conduction cardiaque (voir [7 MISES EN GARDE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

Hypotension

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

Association avec les bêta-bloquants

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

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

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

Patients ayant subi un infarctus du myocarde

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

Endocrine 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.

Gastrointestinale

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.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Lésion hépatique aiguës

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

Insuffisance hépatique

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

Système nerveux

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

Rénale

Insuffisance rénale aiguë

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

Insuffisance rénale

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

Système respiratoire

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

Affections dermatologiques

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

7.1 Populations spéciales

7.1.1 Femmes enceintes

Chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. Chez l'animal, on a observé des malformations fœtales et des effets indésirables sur la gestation. Dans des études effectuées avec des doses répétées, on a observé une forte incidence de malformations de la colonne vertébrale dans la progéniture de souris recevant plus de 50 mg/kg de chlorhydrate de diltiazem par voie orale. Pour les femmes allaitantes (voir 7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS).

Dans la progéniture de souris recevant une dose orale unique de 50 ou de 100 mg/kg le 12^e jour de la gestation, l'incidence des fentes palatines et des malformations des extrémités a été significativement plus élevée. Les malformations vertébrales étaient le plus prévalentes quand les mères avaient reçu le médicament le 9^e jour. Chez les rates, une plus forte mortalité foetale a été observée avec l'administration de 200 et de 400 mg/kg par voie orale du 9^e au 14^e jour de la gestation. Des études avec des doses orales uniques administrées à des rates ont donné une fréquence significative de malformations squelettiques dans la progéniture du groupe recevant 400 mg/kg le 11^e jour. Chez les lapines, tous les sujets gravides recevant 70 mg/kg par voie orale du 6^e au 18^e jour de leur gestation ont avorté; à la dose de 35 mg/kg, on a noté une augmentation significative des malformations squelettiques dans leur progéniture.

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

D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de Sandoz Diltiazem CD n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

L'administration du diltiazem aux personnes âgées (65 ans et plus) commande la prudence. La fréquence des manifestations indésirables est d'environ 13 % plus élevée dans ce groupe d'âge. Les effets indésirables le plus souvent observés sont les suivants : œdème périphérique, bradycardie, palpitations, étourdissements, éruptions cutanées et polyurie. Il est donc conseillé de faire preuve de prudence lors de l'augmentation progressive de la dose (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Angine de poitrine : des effets indésirables ont été signalés chez 21,1 % des patients et ces effets ont nécessité l'arrêt du traitement chez 2,2 % des sujets. Les effets indésirables les plus couramment signalés ont été : bloc AV du 1er degré (5,8 %), céphalées (3,0 %), étourdissements (3,0 %), asthénie (2,7 %), bradycardie (2,5 %) et angor (1,6 %).

Hypertension : Des effets indésirables ont été signalés chez 30,7 % des patients et ces effets ont nécessité l'arrêt du traitement chez 2,1 % des sujets. Les effets indésirables les plus couramment observés ont été : céphalées (8,7 %), oedème (4,0 %), bradycardie (3,7 %), étourdissements (3,4 %), anomalies à l'ECG (2,9 %), asthénie (2,6 %) et bloc AV du 1er degré (2,1 %).

8.2 Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Angine de poitrine

L'innocuité des capsules de chlorhydrate de diltiazem à raison de doses atteignant 360 mg par jour a été évaluée chez 365 patients atteints d'une angine de poitrine stable chronique, dans le cadre d'études cliniques ouvertes et contrôlées.

Le pourcentage d'effets secondaires signalés par système ont été les suivants :

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

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

Dermatologique : éruption cutanée (0,8 %).

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

Autres : amblyopie (0,5 %).

Les effets indésirables suivants ont également été observés au cours des essais cliniques à une fréquence de moins de 0,5 % : bloc de branche, tachycardie ventriculaire, anomalies à l'ECG, extrasystoles supraventriculaires, douleurs thoraciques, syncope, hypotension orthostatique, paresthésie, tremblements, dépression, confusion mentale, impuissance, douleurs abdominales, constipation, troubles digestifs, épistaxis, raideur de la nuque, myalgie.

Hypertension artérielle

Une évaluation de l'innocuité a été effectuée dans le cadre d'études cliniques contrôlées regroupant 378 patients hypertendus traités par Sandoz Diltiazem CD à des doses atteignant 360 mg par jour.

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

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

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

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

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

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

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

Les effets indésirables supplémentaires suivants sont survenus avec une incidence de moins de 0,5 % lors d'essais cliniques : souffle systolique, extrasystoles supraventriculaires, migraine, tachycardie, augmentation de l'appétit, gain pondéral, albuminurie, bilirubinémie, hyperuricémie, soif, insomnie, vertige, nausée, prurit, éruption cutanée, transpiration accrue,

polyurie, amblyopie, tintement et hausses de la créatine kinase, de phosphatase alcaline et de l'AST.

Profil global d'innocuité du chlorhydrate de diltiazem

Dans des essais cliniques sur le diltiazem comprenant plus de 3300 patients, les effets indésirables le plus couramment observés ont été les suivants : céphalées (4,6 %), œdème (4,6 %), étourdissements (3,5 %), asthénie (2,7 %), bloc AV du 1er degré (2,4 %), bradycardie (1,7 %), bouffées vasomotrices (1,5 %), nausées (1,4 %), éruption cutanée (1,2 %) et dyspepsie (1,0 %).

En outre, on a signalé les manifestations indésirables suivantes à une fréquence inférieure à 1% :

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

Dermatologiques : pétéchies, prurit, photosensibilité, urticaire

Troubles oculaires : amblyopie, irritation des yeux

Appareil digestif : anorexie, constipation, diarrhée, dysgueusie, dyspepsie, gain de poids, soif, vomissements.

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

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

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

Troubles du système nerveux et psychiatriques : acouphènes, amnésie, anomalie de la démarche, dépression, hallucinations, insomnie, modification de la personnalité, nervosité, paresthésie, rêves anormaux, somnolence, tremblements.

Troubles rénaux et urinaires: nycturie, polyurie.

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

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

Troubles vasculaires: hypotension orthostatique.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

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

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

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

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

Désordres gastro-intestinaux : hyperplasie gingivale

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

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

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

Désordres hépatobiliaires : hépatite

Désordres rénaux : insuffisance rénale aiguë

Désordres du système reproducteur ou des seins : gynécomastie

Désordre des yeux : décollement de la rétine, rétinopathie

Désordre du système musculosquelettique et des tissus conjonctifs : myopathie

On a signalé des cas isolés d'angio-oedème, 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 Sandoz Diltiazem CD.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

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

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Système cytochrome P450

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

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

9.3 Interactions médicaments-comportement

Alcool

L'alcool peut causer des effets hypotenseurs. Co-administration avec des agents hypotenseurs incluant le diltiazem peut amener aux effets additifs sur la pression sanguine et orthostasie. Patients doivent être avisés que l'alcool peut potentialiser les effets hypertenseurs du diltiazem, surtout pendant le début du traitement suivi par une augmentation du dosage. On doit faire preuve de prudence lorsque le patient se lève à partir de la position assise ou en position allongée, il doit aviser le professionnel de la santé s'il présente : des vertiges, un léger étourdissement, syncope, orthostasie ou tachycardie.

9.4 Interactions médicaments-médicaments

Sandoz Diltiazem CD est contre-indiqué avec l'administration en concomitance avec mésylate de lomitapide, ceci augmenterait la concentration de mésylate de lomitapide due à l'inhibition du CYP3A4 (voir [9 Interactions médicamenteuses](#)).

L'administration concomitante de Sandoz Diltiazem CD et d'autres médicaments avec la même route de biotransformation, les inhibiteurs ou les inducteurs de ces enzymes peuvent altérer la biodisponibilité de Sandoz Diltiazem CD. Similaire dosage pour les médicaments métabolisés, particulièrement ceux qui ont un ratio thérapeutique bas et aussi chez les patients avec insuffisance rénale ou hépatique, nécessite un ajustement lorsqu'on commence ou on arrête l'administration en concomitance de Sandoz Diltiazem CD pour maintenir une thérapeutique optimale sanguine.

Tableau 3 – Interactions médicamenteuses rapportées ou potentielles

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique ou antiplaquettaires comme: ticagrelor, cilostazol, clopidogrel, dipyridamole, ticlodipine	T	↑ hémorragie	<p>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.</p> <p>Il pourrait être nécessaire de procéder à un ajustement de la posologie et à une surveillance de l'innocuité quand une administration conjointe est inévitable.</p>
Alpha-bloquants	T	↑ antihypertenseur	Le traitement concomitant par des alpha-bloquants peut produire ou aggraver l'hypotension. La combinaison du diltiazem et d'un alpha-bloquant ne doit être envisagée qu'en présence d'un contrôle strict de la tension artérielle.
Amiodarone, digoxine	EC	↑ bradycardie	On a signalé de graves anomalies de conduction, notamment bloc cardiaque de divers degrés, arrêt sinusal et insuffisance de débit cardiaque mettant la vie du patient en danger, à la suite de l'administration concomitante de diltiazem et d'amiodarone. Ces médicaments peuvent également avoir un effet additif sur la conduction et la contractilité cardiaques. Un risque accru de bradycardie a été observé lorsque diltiazem est administré en concomitance avec de l'amiodarone. Il faut user de prudence lorsque ces médicaments sont combinés avec le diltiazem, en particulier chez les sujets âgés et à des doses élevées.

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
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.
Bêta-bloquants	T, EC	Effet arythmogène ↑ exposition au propranolol	L'administration concomitante de diltiazem et d'agents qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques nécessite de la prudence à cause des éventuels troubles du rythme qu'elle peut entraîner, et exige une étroite surveillance médicale et un suivi par ECG, surtout au début du traitement. Une telle association peut avoir un effet synergique sur la fréquence cardiaque et la conduction sino-auriculaire ou AV ou sur la tension artérielle (entraînant p. ex. une bradycardie prononcée, un arrêt sinusal et une insuffisance cardiaque) (voir 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. Un risque accru de dépression a été signalé lorsque le diltiazem était administré en

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			concomitance avec des bêta-bloquants (voir EFFETS INDÉSIRABLES).
Carbamazépine	EC	↑ niveau de carbamazépine sérique	L'administration concomitante de diltiazem et de carbamazépine a produit des élévations des taux sériques de la carbamazépine (hausse de 40 à 72 %), ce qui, dans certains cas, a entraîné une toxicité. Les patients recevant ces médicaments de façon concomitante doivent donc être surveillés afin de pouvoir détecter toute interaction médicamenteuse possible, et il peut être nécessaire de procéder à des ajustements posologiques de la carbamazépine et/ou du diltiazem.
Anti-H ₂ (cimétidine, ranitidine)	EC	↑ exposition au diltiazem	Dans une étude effectuée auprès de six volontaires sains, une élévation significative des pics plasmatiques du diltiazem (C _{max}) (58 %) et une augmentation de son aire sous la courbe (ASC) (53 %) ont été observées après un traitement d'une semaine par la cimétidine à 1200 mg par jour, et une dose orale unique de diltiazem de 60 mg. La ranitidine a produit des élévations moins marquées et non significatives. Les patients qui reçoivent déjà du diltiazem devront être surveillés attentivement, dans le but de détecter une modification de l'effet pharmacologique lors de la mise en route ou de l'interruption du traitement par la cimétidine. Il faudra peut-être ajuster la dose du diltiazem.
Corticostéroïdes (méthylprednisolone)	T	↑ concentration plasmatique de la P-gp	Inhibition du métabolisme de la méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la P-glycoprotéine par le diltiazem. Par conséquent, il faut surveiller les patients si l'on instaure un traitement par la méthylprednisolone et un ajustement posologique peut être nécessaire.

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Cyclosporine	EC	↑ concentration de cyclosporine dans des populations spécifiques	L'administration concomitante de diltiazem et de cyclosporine a produit une augmentation des concentrations de cyclosporine. Une interaction pharmacocinétique entre le diltiazem et la cyclosporine a été observée pendant des études portant sur des patients ayant reçu une transplantation rénale ou cardiaque. Une réduction de 15 à 48 % de la dose de cyclosporine a été nécessaire chez ces patients pour maintenir des concentrations de creux plasmatique de la cyclosporine semblables à celles qui avaient été observées avant l'ajout du diltiazem. Si ces produits doivent être administrés simultanément, on devra surveiller les concentrations de cyclosporine, en particulier quand on débutera, ajustera ou interrompra un traitement par le diltiazem. Il se peut qu'on doive ajuster à la baisse la dose de cyclosporine. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques de diltiazem n'a pas été évalué.
Dantrolène (perfusion)	EC	Effet de fibrillation ventriculaire chez les animaux observés	On a régulièrement observé une fibrillation ventriculaire létale chez les animaux lors de l'administration intraveineuse concomitante de verapamil et de dantrolène. La combinaison d'un bloqueur des canaux calciques et du dantrolène est donc potentiellement dangereuse (voir CONTRE-INDICATIONS).
Digitaliques	EC	↑ niveau sérique de digoxine	Le diltiazem et les glucosides cardiotoniques peuvent avoir un effet additif en prolongeant la conduction AV. Dans des essais cliniques, l'administration simultanée de diltiazem et de digoxine a produit une augmentation des concentrations sériques de digoxine, avec prolongation de la conduction AV. Cette augmentation résulterait d'une diminution de la clairance rénale de la digoxine. Il est

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			donc essentiel de surveiller attentivement les patients recevant un tel traitement d'association, en particulier s'ils sont atteints d'une insuffisance rénale. Dans ces cas, il peut être utile d'ajuster à la baisse la dose de la digoxine.
Inducteurs du CYP3A4 (p. ex., avasimibe, carbamazépine, phénytoïne, rifampine)	T	↓ concentration plasmatique du diltiazem	Il faut user de prudence au moment d'administrer le diltiazem conjointement avec des inducteurs du CYP3A4, et un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire pour maintenir l'efficacité du traitement. Par conséquent, la surveillance du traitement est nécessaire.
Lithium	T	↑ neurotoxicité du lithium	Risque accru de neurotoxicité induite par le lithium.
Autres agents antiarythmiques	T	↑ effet anti-arythmique	Puisque le diltiazem a des propriétés antiarythmiques, il n'est pas recommandé de le prescrire en même temps que d'autres agents antiarythmiques (le risque de voir augmenter les effets indésirables cardiaques est accru). Une telle combinaison ne doit être utilisée que sous une étroite surveillance clinique et par ECG.
Phénytoïne	C	↑ concentration plasmatique de phénytoïne	Lorsqu'il est administré conjointement avec la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration sérique de phénytoïne. Dans certains rapports spontanés, on a signalé une concentration deux ou trois fois plus élevée. Parmi les signes et les symptômes de toxicité de la phénytoïne, on compte un nystagmus, une ataxie, une dysarthrie, des tremblements, 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.

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de phénytoïne.
Rifampicine	EC	↓ concentration plasmatique du diltiazem	L'administration du diltiazem en même temps que de la rifampicine a réduit de façon marquée les concentrations plasmatiques du diltiazem ainsi que son effet thérapeutique. Les patients doivent être surveillés de près lors de l'initiation ou de l'interruption d'un traitement par la rifampicine.
Dérivés nitrés à courte ou longue durée d'action	T	↑ effet vasodilatateur	On observe une augmentation des effets hypotenseurs et de la sensation de faiblesse (effets vasodilatateurs additifs) lorsque des dérivés nitrés sont administrés en concomitance avec des bloqueurs des canaux calciques. Les patients traités par des inhibiteurs calciques, la prescription des dérivés nitrés ne doit s'effectuer que de manière graduelle à des doses incrémentielles, à cause des effets hypotenseurs accrus.
Statines (lovastatine, pravastatine)	EC	↑ exposition à la lovastatine Aucun effet sur la pravastatine	Au cours d'une étude portant sur 10 sujets, l'administration concomitante de diltiazem et de lovastatine a donné lieu à une ASC et à une C _{max} moyennes de la lovastatine 3 à 4 fois plus élevées par rapport à l'administration de la lovastatine seule; aucune modification de l'ASC et de la C _{max} de la pravastatine n'a été observée lors de la prise concomitante de diltiazem. Par ailleurs, l'administration concomitante de lovastatine ou de pravastatine n'a pas eu d'effet significatif sur les taux plasmatiques de diltiazem.
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, ritonavir,	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

Agents	Réf.	Effet	Commentaire clinique
clarithromycine)			surveillance du traitement est nécessaire. Un ajustement approprié de la dose de diltiazem peut s'avérer nécessaire.
Inhibiteurs modérés du CYP3A4 (ivabradine) (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, PHARMACOLOGIE CLINIQUE)		L'utilisation concomitante avec l'ivabradine est contre-indiquée en raison des effets du diltiazem d'abaissement de la fréquence cardiaque qui s'ajoutent à ceux de l'ivabradine.	Éviter l'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 avec l'ivabradine. Parmi les inhibiteurs modérés du CYP3A4, on compte le diltiazem, le vérapamil et le jus de pamplemousse. Les effets additifs sont causés par des interactions entre le diltiazem et l'ivabradine sur le plan de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie. Le diltiazem et l'ivabradine sont toutes deux des substances qui entraînent un abaissement de la fréquence cardiaque. En outre, le diltiazem entraîne une augmentation de l'exposition à l'ivabradine (augmentation de l'ASC par un facteur de 2 à 3) par l'intermédiaire de l'inhibition du CYP3A4, ce qui pourrait mener à une diminution exacerbée de la fréquence cardiaque des patients (voir CONTRE-INDICATIONS).
Théophylline	T	↑ effet antihypertenseur	Effets antihypertenseurs accrus.
Produits de contraste (radiographie)	T	↑ hypotension ↑ bradycardie ↑ troubles de la conduction cardiaque	Chez les patients traités avec le diltiazem, on peut observer une augmentation des effets cardiovasculaires de l'administration intraveineuse (bolus) d'un produit de contraste pour radiographie, comme une hypotension, une bradycardie et des troubles de la conduction cardiaque. Il faut se montrer particulièrement prudent chez les patients qui reçoivent le diltiazem conjointement avec un produit de contraste.

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

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Jus de pamplemousse

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

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

Multivitamines avec minéraux

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

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions de Sandoz Diltiazem CD avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Effets du médicament-tests de laboratoire

On ne dispose d'aucune preuve selon laquelle Sandoz Diltiazem CD influencerait sur les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Il semble que l'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments soit relié à son activité cellulaire spécifique, qui consiste à inhiber de façon sélective le flux transmembranaire des ions

calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. La contractilité de ces tissus dépend de l'entrée du calcium extracellulaire dans les cellules par l'intermédiaire de canaux ioniques spécifiques. Le diltiazem bloque l'entrée des ions calcium à travers les canaux lents de la membrane sans avoir d'effet significatif sur le flux transmembranaire de l'ion sodium à travers le canal rapide. Il en résulte une réduction des ions calcium libres à l'intérieur des cellules des tissus cardiovasculaires susmentionnés. Le diltiazem ne modifie pas la quantité totale de calcium sérique.

10.2 Pharmacodynamie

Le diltiazem exerce son effet antihypertenseur en décubitus dorsal et en position debout.

En règle générale, la fréquence cardiaque au repos est légèrement moindre. Pendant l'exercice dynamique, l'élévation de la tension artérielle diastolique est inhibée, tandis que la tension artérielle systolique maximale n'est habituellement pas modifiée. La fréquence cardiaque à l'effort maximal est ralentie.

Les études effectuées à ce jour, principalement chez des patients présentant une fonction ventriculaire normale, ont démontré l'absence d'effet sur le débit cardiaque, la fraction d'éjection et la pression ventriculaire gauche télédiastolique.

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

Chez l'homme, l'administration du diltiazem par voie intraveineuse en doses de 20 mg prolonge d'environ 20 % le temps de conduction AH ainsi que les périodes réfractaires fonctionnelle et effective du nœud AV. L'administration prolongée du diltiazem par voie orale à des doses pouvant atteindre 540 mg par jour a provoqué un léger allongement de l'intervalle PR. On a observé des cas de bloc AV du 2e ou du 3e degré (voir MISES EN GARDE). Chez les patients atteints de la maladie du sinus, le diltiazem prolonge considérablement le cycle sinusal (de 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 Cardizem, 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 le

Cardizem en comprimés est administré à l'état d'équilibre chez des sujets sains. En effet, l'administration d'une dose quotidienne de 240 mg (60 mg q.i.d.) a produit des concentrations plasmatiques 2,3 fois plus élevées que la prise de 120 mg par jour (30 mg q.i.d.); de la même façon, les concentrations plasmatiques étaient 1,7 fois plus élevées quand on a administré 360 mg par jour (90 mg q.i.d.) que celles obtenues avec la dose quotidienne de 240 mg.

Le diltiazem contenu dans la capsule Sandoz Diltiazem CD est absorbé à plus de 95 %. On peut détecter 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. Quand Sandoz Diltiazem CD a été ingéré en même temps qu'un petit déjeuner riche en matières grasses, le taux d'absorption du diltiazem n'a pas été modifié, bien que l'absorption ait été retardée.

On a observé une pharmacocinétique non linéaire, comme celle observée avec les comprimés de Cardizem. Quand la dose quotidienne de capsules Sandoz Diltiazem CD passe de 120 mg à 240 mg, l'aire sous la courbe (ASC) est 2,7 fois plus élevée. Quand la dose passe de 240 mg à 360 mg, la nouvelle ASC est 1,6 fois plus élevée.

Une étude dans laquelle on a comparé des sujets dont la fonction hépatique était normale à des patients atteints de cirrhose du foie a révélé une prolongation de la demi-vie et une augmentation de 69 % de la biodisponibilité chez les patients dont la fonction hépatique était altérée. Lors de l'étude d'une dose unique administrée à des patients présentant une grave dysfonction rénale, on n'a observé aucune différence dans la demi-vie du diltiazem par rapport à celle observée chez les patients dont la fonction rénale était normale (voir [7 MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Absorption

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

Distribution

Les concentrations sanguines thérapeutiques semblent être de l'ordre de 50 à 200 ng/mL, et la demi-vie d'élimination plasmatique (phase bêta) après l'administration d'une ou plusieurs doses est d'environ 3,5 à 6 heures. Des études in vitro portant sur les liaisons sériques chez l'homme ont révélé que 70 à 80 % du diltiazem est lié à des protéines plasmatiques.

Métabolisme

Les voies métaboliques du diltiazem comprennent la N-déméthylation et la O-déméthylation (réalisées par le système du cytochrome P450), la désacétylation (effectuée par les estérases plasmatiques et tissulaires), ainsi que la conjugaison (sulfoconjugaison et glycuconjugaison). Des études in vitro ont démontré que l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 est la principale enzyme intervenant dans la N-déméthylation. Le principal métabolite, le désacétyl diltiazem, est

présent dans le plasma à des concentrations équivalentes à 10 à 20 % de celles de la molécule mère et son pouvoir vasodilatateur coronarien se situe entre 25 et 50 % de celui du diltiazem.

Élimination

Le diltiazem fait l'objet d'un métabolisme hépatique important, à la suite duquel seulement 2 à 4 % du médicament apparaît sous forme inchangée dans l'urine, et 6 à 7 % sous forme de métabolites. La demi-vie d'élimination apparente après l'administration d'une ou de plusieurs doses est de 5 à 8 heures.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver Sandoz Diltiazem CD à la température ambiante (de 15° C à 30 °C).

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction de manipulation spéciale est nécessaire.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

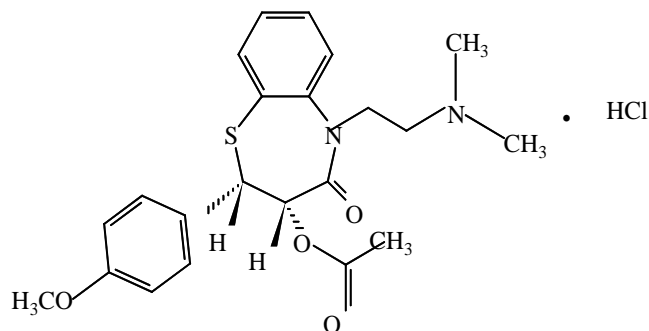
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance médicamenteuse

Nom générique : Chlorhydrate de diltiazem

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

Formule structurale :



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

Poids moléculaire : 450,98 g/mol

Propriétés physicochimiques :

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

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Tableaux récapitulatifs études de biodisponibilité comparative

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

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

§ exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

|| exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

* Sandoz Diltiazem CD

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

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

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

§ exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

|| exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

* Sandoz Diltiazem CD

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

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

Paramètre	Moyenne géométrique et moyenne arithmétique (CV)		Ratio de moyennes géométriques (%) (IC)
	Test*	Référence [†]	
ASC_T (ng.h/ml)	3176,7 3393,8 (39,5 %)	3061,5 3349,2 (40,6 %)	104 %
ASC_i (ng.h/ml)	--	--	--
C_{MAX} (ng/ml)	218,00 232,84 (40,5 %)	218,24 236,18 (37,5 %)	100 %
T_{MAX}[§] (h)	8,340 (52,4 %)	6,720 (43,8 %)	--
T_½ (h)	--	---	--
C_{MIN} (ng/ml)	71,11 83,77 (54,0 %)	72,39 84,00 (54,7 %)	98 %
Fluctuation (%)	109,53 (28,1 %)	113,78 (21,9 %)	--

§ exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

|| exprimé comme moyenne arithmétique (% CV) seulement

* Sandoz Diltiazem CD

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

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information sur la microbiologie est requise pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Table 4 : 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.

On a évalué la tolérabilité chez le lapin et le chien. Les chiens ont reçu des doses orales de 12,5, 25, 50 ou 100 mg/kg. 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

On a administré oralement à des rats des doses de 10, 20, 50, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour de diltiazem pendant 28 ou 30 jours. Le poids relatif du foie a augmenté chez les animaux recevant 250 mg/kg/jour et 500 mg/kg/jour. L'examen microscopique a révélé une dégénérescence des

cellules hépatiques et rénales liée au médicament dans le groupe recevant la dose la plus élevée.

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

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

Cancérogénicité

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

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

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

Mutagénicité

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Table 5 : Résultats chez les souris

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

Table 6 : Résultats chez les rats

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

Voie d'administration	Doses mg/kg	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats observés dans la progéniture
Intra-péritonéale	Dose unique de 80	Un des jours 9 à 14	La mortalité foetale 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.

Table 7 : Résultats chez les lapins

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

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

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

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

Observations *in vitro*

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

Des études portant sur divers modèles expérimentaux ont confirmé l'effet inotrope négatif du diltiazem. À des doses peu élevées ($1,1 \times 10^{-7}$ M), le diltiazem a réduit la force contractile du muscle papillaire chez le cobaye sans produire d'effet manifeste sur le potentiel d'action. Cependant, aux concentrations plus élevées ($1,1 \times 10^{-5}$ M), on a observé une baisse de la tension contractile ainsi que de la valeur dp/dt maximale.

Lors d'études menées avec des coeurs isolés perfusés de rat, on a observé que le diltiazem (10^{-6} M) réduit la contractilité sans avoir d'effet sur la durée du potentiel d'action ni sur le potentiel de membrane au repos. Dans plusieurs modèles expérimentaux, il a été démontré que la concentration de diltiazem nécessaire pour produire la relaxation du muscle lisse et la

vasodilatation est significativement inférieure à celle requise pour produire un effet inotrope négatif.

Observations *in vivo*

Pharmacodynamie

D'après les expériences effectuées avec des modèles chien à thorax ouvert et à thorax fermé, le diltiazem accroît le débit sanguin coronarien et réduit la résistance vasculaire coronarienne. L'administration du diltiazem par voie intraveineuse (100 µg/kg) a fait augmenter de 90 % le débit sanguin coronarien, cet effet se manifestant surtout dans les grosses artères coronaires et dans les artères collatérales. On a aussi obtenu une augmentation du débit coronarien après l'administration du diltiazem dans les régions épicaudiques et sous-endocardique, avec des modèles tant ischémiques que non ischémiques. On a également noté une baisse de la pression aortique moyenne et de la résistance vasculaire systémique liée à la dose ainsi qu'une augmentation du débit systolique et du débit cardiaque. Aucun changement significatif n'a été relevé dans les déterminants de la fonction ventriculaire gauche tels que la PTDVG (pression télédiastolique ventriculaire gauche) ou la dp/dt VG. La baisse tensionnelle obtenue avec le diltiazem est due à un effet vasodilatateur direct, sans l'aide d'un blocage des récepteurs alpha-adrénergiques, d'une stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques ou d'un blocage ganglionnaire sympathiques. Il a été démontré que le diltiazem inhibe les réponses vasopressives déclenchées par la noradrénaline et l'angiotensine II.

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

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 DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Bausch Health, Canada Inc, Monographie de produit : Cardizem CD. Numéro de contrôle de la présentation : 257201. Date de révision : 17 juin 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Sandoz Diltiazem CD

Chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Sandoz Diltiazem CD** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Sandoz Diltiazem CD**.

Pourquoi Sandoz Diltiazem CD est-il utilisé?

Sandoz Diltiazem CD est utilisé chez les adultes pour :

- Traiter l'intolérance à l'effort causée par l'angine de poitrine (douleur au thorax). Normalement, le Sandoz Diltiazem CD est utilisé quand les autres traitements antihypertenseurs ont été inefficaces chez le patient ou associés à des effets secondaires inacceptables.
- Traiter l'hypertension légère ou modérée;

Comment Sandoz Diltiazem CD agit-il?

Le TIAZAC appartient à une famille de médicaments appelés « inhibiteurs calciques » ou « antagonistes du calcium ».

- Le Sandoz Diltiazem CD dilate les artères et, ce faisant, abaisse la pression artérielle.
- Le Sandoz Diltiazem CD diminue la quantité d'oxygène dont votre cœur a besoin. Cela aide à soulager la douleur dans la poitrine.

Quels sont les ingrédients dans Sandoz Diltiazem CD?

Ingrédient médicamenteux : Chlorhydrate de diltiazem

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

Sandoz Diltiazem CD est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas Sandoz Diltiazem CD si :

- vous avez une allergie connue au diltiazem ou à un de ses ingrédients non médicamenteux;
- vous présentez un trouble du rythme cardiaque en l'absence d'un stimulateur cardiaque;

- votre pression artérielle est très basse (pression systolique < 90 mm Hg);
- vous avez un battement de cœur lents (40 battements/minute ou moins);
- vous souffrez d'une insuffisance cardiaque grave et avez du liquide dans les poumons;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- Vous êtes une femme apte à procréer, sauf si votre professionnelle de la santé
- décide de vous prescrire.
- vous allaitez;
- vous prenez des médicaments ci-dessous :
 - dantrolène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires graves ou les fortes fièvres.
 - ivabradine, utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque.
 - mesylate de lomitapide., utilisé pour traiter cholestérol sanguin élevé.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sandoz Diltiazem CD, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous avez:

- une maladie cardiaque, hépatique ou rénale;
- récemment une crise cardiaque;
- un historique d'insuffisance cardiaque;
- risque de développer obstruction intestinale (blocage);
- l'asthme ou autres problèmes respiratoires. Sandoz Diltiazem CD peut empirer vos symptômes lorsqu'on augmente la dose;
- l'hyperglycémie ou du diabète;
- vous avez 65 ans ou plus;

Autres mises en garde à connaître :

Sandoz Diltiazem CD peut causer des graves effets indésirables :

problèmes rénaux: Sandoz Diltiazem CD peut causer des problèmes rénaux. Vous avez un risque élevé si vous avez l'insuffisance cardiaque, rythme cardiaque très lent ou une très faible pression artérielle.

Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : Sandoz Diltiazem CD peut affecter votre glucose dans le sang. Si vous avez le diabète, surveillez de près votre glucose lorsque vous prenez le Sandoz Diltiazem CD et rapportez des résultats inhabituels à votre professionnel de la santé.

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

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

Grossesse :

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

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

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

Contrôle et teste :

Vous devez avoir des visites régulièrement avec votre professionnel de la santé pendant que vous preniez du Sandoz Diltiazem CD pour surveiller votre état de santé :

des testes d'urine et sanguin seront analysés pour vérifier la santé du rein, foie et le niveau du glucose sanguin.

vos poumon sera vérifié ainsi que votre respiration.

Sandoz Diltiazem CD peut causer des résultats sanguins anormaux. Votre professionnel de la santé décidera quand les tests seront effectués et les résultats seront interprétés par votre professionnel de la santé.

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

Interactions médicamenteuses graves

Ne pas prendre Sandoz Diltiazem CD avec :

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

Si vous prenez le Sandoz Diltiazem CD en concomitant avec ces médicaments, peut vous causer des sérieuses interactions médicamenteuses. Parlez à votre professionnel de la santé si vous

êtes incertain du médicament que vous prenez.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Sandoz Diltiazem CD:

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

Alcool

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

Jus de pamplemousse

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

Comment prendre Sandoz Diltiazem CD:

La posologie doit être individualisée. Prenez le Sandoz Diltiazem CD en suivant très exactement les directives de votre médecin.

Le Sandoz Diltiazem CD se prend une fois par jour

Avalez la capsule en entier. Il ne faut pas mâcher ou écraser les capsules de Sandoz Diltiazem CD.

Ne pas augmenter ou diminuer votre dosage sans l'avis de votre professionnel de la santé. Un dosage élevé peut amener à des effets indésirables et une grande chance d'avoir le surdosage.

Dose habituelle :

Angine de poitrine:

La dose initiale habituelle : 120 mg à 180 mg, une fois par jour.

Votre dose peut être augmentée légèrement (entre 7 à 14 jours) à 360 mg, une fois par jour. Suivez soigneusement les instructions de votre professionnel de la santé.

Hypertension artérielle:

La dose initiale habituelle : 180 mg à 240 mg une fois par jour. 120 mg par jour peut être prescrit pour certains patients.

Dose maximale: 360 mg par jour.

Surdosage :

Les symptômes de surdosage sont :

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

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous pensez avoir pris trop de Sandoz Diltiazem CD, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose, prenez-la aussitôt que possible. Toutefois, si c'est le temps de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Ne doublez pas dose pour compenser une dose oubliée.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Sandoz Diltiazem CD. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables sont :

- Mal de tête, vertiges, malaise;
- Nausée (envie de vomir)
- Rougeur ou se sentir inhabituellement chaud.
- Fatigue inhabituelle et faiblesse.
- Maux d'estomac ou indigestion.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent			
Pulsations cardiaques irrégulières, lentes ou rapides.		√	
Œdème périphérique : (enflure des jambes ou mains) enfllement ou jambes gonflées, chevilles ou mains sont lourdes, endolori ou raide.	√		
Infection des voies respiratoires : nez qui coule ou bouché, mal de gorge, toux, congestion des sinus,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
courbatures, mal de tête, éternuement, fièvre, malaise générale.			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer.			√
Hypotension (chute de pression artérielle) : vertige, évanouissement, vision brouillée, nausée, vomissement, fatigue (si vous passez de la position couchée ou assise à la position debout).	√		
Peu fréquent			
Dépression : baisse d'humeur, perte d'intérêt dans les activités habituelles, altération du sommeil et de l'appétit, sentiment de culpabilité, regret, inutile ou de désespoir. Se retire de la vie sociale, avec la famille ou des amis,	√		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
libido diminue et pensée suicidaire. Si vous avez une historique de la dépression, elle peut s'aggraver.			
Blocage cardiaque : anomalie du système électrique du cœur qui cause des vertiges, des évanouissements et des pulsations irrégulières.			√
Angine de poitrine : Douleur à la poitrine, inconfort à l'épaule, bras, dos, gorge, mâchoire ou dents pression au niveau de la poitrine.		√	
Insuffisance cardiaque : (Le cœur ne pompe pas le sang comme il devrait être) essoufflement, fatigue, faible, enflure des jambes, chevilles et pieds, toux, nausées, perte d'appétit, rythme cardiaque rapide ou irrégulière et intolérance à l'effort.		√	
Troubles oculaires :	√		

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
vision brouillée, perte de la vision, sensible à la lumière, irritation, douleur et rougeur.			
Hyperglycémie : miction fréquente, sensations de soif et de faim fréquentes, vision brouillée, fatigue, mal de tête.	√		
Rare			
Maladie du foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	
Maladie de reins : nausée, vomissement, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritation, urine foncée, sang dans l'urine, éruption, gain de poids, perte d'appétit, test sanguin anormal, l'état mental change (confusion, coma, somnolence)		√	
Réactions cutanées graves : toute			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
combinaison des symptômes suivant tels qu'une éruption qui démange, rougeurs, ampoules et desquamation (peau qui pèle) dans la région des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de douleurs articulaires, d'un jaunissement de la peau ou des yeux, et d'une urine foncée.			

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

Déclaration des effets secondaires

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

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

Ou

- Téléphonant sans frais 1

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

Entreposage :

- Conservez Sandoz Diltiazem CD à la température ambiante (15 C à 30 C).
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Diltiazem CD:

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

Le présent dépliant a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 20 janvier 2023