

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **PRO-DILTIAZEM CD**

Capsules à libération contrôlée de Chlorhydrate de Diltiazem

En capsules à libération contrôlée, 120 mg, 180 mg, 240 mg et 300 mg, administration orale

Norme du fabricant

Antihypertenseur
Antiangineux

PRO DOC LTEE
2925, boul. Industriel
Laval, Quebec
H7L 3W9

Date d'autorisation initiale :
30 août 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 277917

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

N/A

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	9
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	13
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	16

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.1	Interactions médicamenteuses graves	17
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	17
9.3	Interactions médicament-comportement	18
9.4	Interactions médicament-médicament	18
9.5	Interactions médicament-aliment.....	29
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale.....	30
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	30
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	30
10.1	Mode d'action	30
10.2	Pharmacodynamique	31
10.3	Pharmacocinétique	32
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	33
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	33
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		34
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	34
14	ESSAIS CLINIQUES	34
14.2	Biodisponibilité comparative	34
15	MICROBIOLOGIE	38
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	38
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE	44
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		46

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PRO-DILTIAZEM CD (chlorhydrate de diltiazem) est indiqué pour :

- Angine de poitrine
PRO-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 bêta-bloquants et/ou de dérivés nitrés organiques, ou qui ne peuvent tolérer ces agents. PRO-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
PRO-DILTIAZEM CD est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée. L'innocuité de l'administration concomitante de diltiazem 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 PRO-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

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](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de diltiazem est contre-indiqué :

- Chez les patients atteints de la maladie du sinus, sauf en présence d'un stimulateur ventriculaire en état de fonctionnement;
- Chez les patients présentant un bloc AV du 2^e ou du 3^e degré;
- Chez les patients avec une hypersensibilité connue au diltiazem ou à n'importe lequel des excipients;

- Chez les patients hypotendus (tension artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg);
- Chez les patients atteints de bradycardie grave (moins de 40 battements par minute);
- Chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde et qui présentent une insuffisance ventriculaire gauche se manifestant par une congestion pulmonaire;
- Chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer;
- Chez les femmes qui allaitent;
- 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, car cela peut amener à une augmentation de la 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 Posologie recommandée et modification posologique](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#)).
- Insuffisance rénale (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Insuffisance hépatique (voir [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Exclure toute grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- Traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par le système du cytochrome CYP450 (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#), [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

4.2 Posologie 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. Certains patients peuvent répondre à des doses plus fortes allant jusqu'à 360 mg une 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 PRO-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 1^{er} degré, d'étourdissements et de bradycardie sinusale. Par conséquent, les doses supérieures à 360 mg ne sont pas recommandées.

Hypertension artérielle

Il faut adapter la posologie au patient, c'est-à-dire en fonction de la tolérance et de la réponse du patient à PRO-DILTIAZEM CD en capsules. En monothérapie, la dose initiale habituelle est de 180 à 240 mg une fois par jour, bien que certains patients puissent répondre à une dose de 120 mg une fois par jour. Comme l'effet antihypertensif maximal est généralement observé environ 2 à 4 semaines après le début du traitement, les ajustements posologiques doivent être effectués en conséquence. La posologie habituelle étudiée lors des 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 de PRO-DILTIAZEM CD ou des antihypertenseurs concomitants lorsqu'on ajoute un produit à l'autre. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) concernant l'utilisation avec des bêta-bloquants.

Posologie chez les personnes âgées

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

4.4 Administration

Les capsules PRO-DILTIAZEM CD ne doivent pas être croquées ni écrasées.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de ce médicament, il doit la prendre dès que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, il ne doit pas prendre la dose oubliée, mais continuer simplement l'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 un 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'efficacité de l'administration de calcium par voie intraveineuse pour corriger les effets pharmacologiques du surdosage par le diltiazem s'est révélée inégale. Dans quelques cas signalés où le surdosage par un inhibiteur calcique ayant causé 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 intraveineuse au patient. 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.

L'administration de calcium par perfusion pendant 24 heures ou plus peut être nécessaire. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour déceler tout signe d'hypercalcémie.

En cas de surdosage ou de réponse exagérée, des mesures de soutien appropriées doivent être instaurées, en plus 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. Si le patient ne répond pas au blocage vagal, administrer de l'isoprotérénol avec prudence.
- **Bloc AV de degré élevé** : Même traitement que celui décrit ci-dessus pour la bradycardie. Un bloc AV du 3^e degré persistant 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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 : Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme pharmaceutique, concentration et composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule à 120 mg, à 180 mg, à 240 mg, à 300 mg Chlorhydrate de diltiazem	Bleu FD&C n° 1, cellulose microcristalline, citrate tributylrique, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de titane, eudragit, gélatine, méthylcellulose, oxyde de fer noir (300 mg seulement), polysorbate 80 et talc

Tableau 2 : Description

PRO-DILTIAZEM CD	Description
PRO-DILTIAZEM CD à 120 mg	Capsules de gélatine dure composées d'un corps et d'une coiffe bleu-turquoise pâle opaques, portant l'inscription « APO 120 » et contenant des perles sphéroïdales blanches.
PRO-DILTIAZEM CD à 180 mg	Capsules de gélatine dure composées d'un corps bleu-turquoise pâle et d'une coiffe bleu pâle opaques, portant l'inscription « APO 180 » et contenant des perles sphéroïdales blanches.
PRO-DILTIAZEM CD à 240 mg	Capsules de gélatine dure composées d'un corps et d'une coiffe bleu pâle opaques, portant l'inscription « APO 240 » et contenant des perles sphéroïdales blanches. Chaque capsule contient 240 mg de chlorhydrate de diltiazem.
PRO-DILTIAZEM CD à 300 mg	Capsules de gélatine dure composées d'un corps gris pâle et d'une coiffe bleu pâle opaques, portant l'inscription « APO 300 » et contenant des perles sphéroïdales blanches. Chaque capsule contient 300 mg de chlorhydrate de diltiazem.

Les capsules de PRO-DILTIAZEM CD 120 mg, 180 mg, 240 mg et 300 mg sont disponibles en flacons de 100 et 500 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Systeme cardiovasculaire

Conduction cardiaque

Le diltiazem prolonge les périodes réfractaires du nœud AV, sans toutefois augmenter de façon significative le temps de récupération du nœud sinusal, sauf chez les patients atteints de la maladie du sinus. Cet effet peut, dans de rares cas, entraîner une fréquence cardiaque anormalement lente (surtout chez les patients atteints de la maladie du sinus) ou un bloc AV du 2^e ou du 3^e degré (6 patients sur 1 208, ou 0,5 %).

Un bloc AV du 1^{er} degré a été observé chez 5,8 % des patients traités par diltiazem (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

L'administration concomitante de diltiazem et d'agents qu'on sait susceptibles d'avoir un effet sur la conduction cardiaque (notamment les bêta-bloquants, les dérivés digitaliques ou l'amiodarone) peut entraîner 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 calciques (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Insuffisance cardiaque congestive

Compte tenu de son effet inotrope négatif *in vitro* et de son action sur la conduction cardiaque, le diltiazem doit toujours être administré avec prudence et sous surveillance médicale étroite chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive (voir également [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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 par le bêta-bloquant et l'arrêt de ce dernier doit se faire en diminuant progressivement la dose.

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 diltiazem 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.

Endocrinologie et métabolisme

Patients atteints de diabète

Une surveillance étroite est nécessaire pour détecter l'apparition éventuelle d'un diabète, ou chez les patients déjà atteints de diabète (de type 1 ou de type 2) en raison de l'augmentation de la glycémie.

Appareil digestif

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.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Lésions hépatiques aiguës

Dans de rares cas, une augmentation importante des taux de phosphatase alcaline, de CPK, de LDH, d'AST et d'ALT ainsi que des symptômes correspondant à une lésion hépatique aiguë ont été observés. Ces réactions ont disparu à l'arrêt du traitement. Bien qu'aucun lien de cause à effet n'ait été établi dans tous les cas, on soupçonne une réaction d'hypersensibilité déclenchée par le diltiazem (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Comme dans le cas de tout médicament administré pendant de longues périodes, il est conseillé de surveiller les paramètres de laboratoire à intervalles réguliers.

Insuffisance hépatique

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

Système nerveux

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

Fonction rénale

Insuffisance rénale aiguë

Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été signalés chez des patients utilisant du diltiazem à une posologie thérapeutique. Les patients courant le plus de risques semblent être ceux qui présentent une fonction ventriculaire gauche réduite, une bradycardie grave ou une hypotension grave.

Insuffisance rénale

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de diltiazem à des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique. En raison de l'excrétion du diltiazem par le rein, 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](#)).

Appareil respiratoire

L'utilisation de diltiazem peut induire des bronchospasmes, incluant une aggravation de l'asthme, et ce, spécialement chez les patients ayant une hyperactivité bronchique préexistante. Certains cas ont été signalés après une augmentation de la dose. Les patients devraient être suivis pour détecter les signes et symptômes de détresse respiratoire durant leur traitement avec 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 peu fréquents, l'éruption cutanée a progressé pour faire place à un érythème polymorphe ou à une érythrodermie. Si la réaction cutanée persiste, il faut cesser l'administration du médicament.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

PRO-DILTIAZEM CD est contre-indiqué chez les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer. Des malformations fœtales et des effets indésirables sur la gestation ont été signalés chez l'animal. 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.

Chez les petits de souris recevant par voie orale une dose unique de 50 ou de 100 mg/kg au 12^e jour de gestation, l'incidence de fente palatine et de malformations des extrémités était nettement plus élevée. Les malformations vertébrales s'observaient le plus souvent lorsque les mères recevaient le médicament le 9^e jour de gestation. Chez le rat, le taux de mortalité fœtale était significativement plus élevé lorsque des doses de 200 et de 400 mg/kg étaient administrées par voie orale du 9^e au 14^e jour de gestation. Dans le cadre d'études effectuées sur des rates et portant sur l'administration d'une dose unique par voie orale, on a observé une incidence significative de malformations du squelette chez les petits du groupe recevant une dose de 400 mg/kg au 11^e jour de gestation. Chez les lapines, toutes les femelles gravides recevant 70 mg/kg par voie orale du 6^e au 18^e jour de la gestation ont avorté; à la dose de 35 mg/kg, on a noté une augmentation significative des malformations squelettiques dans la progéniture (voir [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On a signalé que le diltiazem passe dans le lait humain. D'après un cas particulier signalé avec le diltiazem par voie orale, les concentrations de diltiazem dans le lait maternel se rapprocheraient des taux sériques. Étant donné que l'innocuité du diltiazem chez les nouveau-nés n'a pas été établie, il ne faut pas administrer ce médicament 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 de PRO-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

La prudence est de mise quand il s'agit d'administrer du diltiazem à un patient âgé (65 ans ou plus). L'incidence d'effets indésirables est plus élevée d'environ 13 % dans ce groupe d'âge. Les effets indésirables observés le plus souvent sont l'œdème périphérique, la bradycardie, les palpitations, les étourdissements, les éruptions cutanées et la 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 : Lors d'essais contrôlés, 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 fréquemment signalés ont été : bloc AV du 1^{er} degré (5,8 %), étourdissements (3,0 %), céphalées (3,0 %), asthénie (2,7 %), bradycardie (2,5 %) et angine de poitrine (1,6 %).

Hypertension artérielle : Lors d'essais contrôlés, 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 fréquents ont été : céphalées (8,7 %), œdème (4,0 %), bradycardie (3,7 %), étourdissements (3,4 %), anomalies à l'ECG (2,9 %), asthénie (2,6 %) et bloc AV du 1^{er} degré (2,1 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas correspondre aux taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés au cours d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent être utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

Angine de poitrine

L'innocuité du chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée à raison de doses atteignant 360 mg par jour a été évaluée chez 365 patients atteints d'angor chronique stable, dans le cadre d'essais cliniques ouverts et contrôlés. 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 fréquemment signalés ont été : bloc AV du 1^{er} degré (5,8 %), étourdissements (3,0 %), céphalées (3,0 %), asthénie (2,7 %), bradycardie (2,5 %) et angine de poitrine (1,6 %).

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

Appareil cardiovasculaire : bloc AV du 1^{er} 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 %), céphalées (3,0 %), asthénie (2,7 %), insomnie (1,1 %), nervosité (0,8 %).

Peau : éruption cutanée (0,8 %).

Appareil digestif : nausées (1,4 %), diarrhée (0,5 %).

Autre : amblyopie (0,5 %).

Les effets indésirables suivants ont également été observés au cours des essais cliniques, à une fréquence inférieure à 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 chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée à des doses atteignant 360 mg par jour. 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 fréquents ont été : céphalées (8,7 %), œdème (4,0 %), bradycardie (3,7 %), étourdissements (3,4 %), anomalies à l'ECG (2,9 %), asthénie (2,6 %) et bloc AV du 1^{er} degré (2,1 %).

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

Affections hématologiques et du système lymphatique : leucopénie (1,1 %).

Appareil cardiovasculaire : œdème périphérique (4,0 %), bradycardie (3,7 %), anomalies à l'ECG (2,9 %), bloc AV du 1^{er} degré (2,1 %), arythmie (1,6 %), vasodilatation (bouffées vasomotrices) (1,6 %), bloc de branche (0,8 %), cardiomégalie (0,5 %), hypotension (0,5 %).

Appareil digestif : constipation (1,3 %), dyspepsie (1,3 %), diarrhée (0,6 %).

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

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

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

Les effets indésirables suivants ont également été signalés au cours des essais cliniques, à une fréquence inférieure à 0,5 % : souffle systolique, extrasystoles supraventriculaires, migraine, tachycardie, augmentation de l'appétit, gain pondéral, albuminurie, bilirubinémie, hyperuricémie, soif, insomnie, vertiges, nausées, prurit, éruption cutanée, hyperhidrose, polyurie, amblyopie, acouphènes et hausse des concentrations de créatine kinase, de phosphatase alcaline et d'AST.

PROFIL D'INNOCUITÉ GÉNÉRAL DU DILTIAZEM

Dans des essais cliniques sur le diltiazem comprenant plus de 3 300 patients, les effets indésirables le plus fréquents ont été les suivants : céphalées (4,6 %), œdème (4,6 %), étourdissements (3,5 %), asthénie (2,7 %), bloc AV du 1^{er} degré (2,4 %), bradycardie (1,7 %), bouffées vasomotrices (1,5 %), nausées (1,4 %), éruption cutanée (1,2 %) et dyspepsie (1,0 %).

En outre, on a signalé les effets indésirables suivants à une fréquence inférieure à 1 %.

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

Peau : pétéchies, prurit, photosensibilité, urticaire.

Troubles oculaires : amblyopie, irritation des yeux.

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

Troubles généraux et réactions au point d'administration : malaise (signalé comme un effet indésirable fréquent), douleur ostéo-articulaire.

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

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

Système nerveux et troubles psychiatriques : amnésie, dépression, anomalie de la démarche, nervosité, somnolence, hallucinations, paresthésie, modification de la personnalité, acouphènes, tremblements, 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 sexuelles : 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.

Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombopénie, anémie hémolytique, allongement du temps de saignement, leucopénie.

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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : 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 exanthématique 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.

Affections hépatobiliaires : hépatite.

Troubles rénaux : insuffisance rénale aiguë.

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : gynécomastie.

Troubles oculaires : décollement de la rétine, rétinopathie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : myopathie.

On a signalé des cas isolés d'œdème de Quincke. Ce type d'œdème peut être accompagné de difficultés respiratoires. De plus, on a observé des manifestations, comme l'infarctus du myocarde, qui sont difficiles à distinguer de l'histoire naturelle 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 chlorhydrate de diltiazem.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

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

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Système du cytochrome P450

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

L'administration concomitante de diltiazem et d'autres médicaments ayant la même voie de biotransformation ou qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes peut modifier la biodisponibilité du diltiazem. Lorsque l'on commence ou que l'on arrête l'administration de diltiazem dans le cadre d'un traitement d'association, il se peut que l'on doive ajuster la posologie ou cesser l'administration des médicaments qui subissent un métabolisme similaire, surtout ceux qui présentent un faible indice thérapeutique, particulièrement chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, afin de maintenir un taux sanguin thérapeutique optimal.

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool

L'alcool peut avoir un effet hypotenseur. Son administration concomitante avec des agents hypotenseurs, y compris le diltiazem, peut avoir des effets additifs sur la pression sanguine 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 à la suite d'une augmentation posologique. Il faut user de prudence en passant d'une position assise ou couchée à la position debout, et les patients doivent aviser leur médecin s'ils éprouvent des étourdissements, des sensations ébrieuses, une syncope, des troubles liés à l'orthostatisme ou de la tachycardie.

9.4 Interactions médicament-médicament

L'administration concomitante de PRO-DILTIAZEM CD et de mésylate de lomitapide est contre-indiquée, car elle pourrait augmenter la concentration de mésylate de lomitapide, en raison de l'inhibition du CYP3A4 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

L'administration concomitante de diltiazem et d'autres médicaments ayant la même voie de biotransformation ou qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes peut modifier la biodisponibilité du diltiazem. Lorsque l'on commence ou que l'on arrête l'administration de diltiazem dans le cadre d'un traitement d'association, il se peut que l'on doive ajuster la posologie des médicaments qui subissent un métabolisme similaire, surtout ceux qui présentent un faible coefficient thérapeutique, particulièrement chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique, afin de maintenir un taux sanguin thérapeutique optimal.

Tableau 3 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique ou antiplaquettaires comme : ticagrélor, cilostazol, clopidogrel, dipyridamole, ticlopidine	T	↑ saignement	Étant donné le risque accru de saignement 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 aux saignements, il faut user de prudence au moment d'administrer

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			<p>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 ticlopidine soient associés à des interactions médicamenteuses.</p> <p>Il pourrait être nécessaire de procéder à un ajustement de la posologie et à une surveillance de l'innocuité quand une administration conjointe est inévitable.</p>
Alpha-bloquants	T	↑ effet antihypertenseur	<p>Le traitement concomitant par des alpha-bloquants peut produire ou aggraver l'hypotension.</p> <p>L'association du diltiazem avec un alpha-bloquant ne doit être envisagée qu'en présence d'une surveillance étroite de la tension artérielle.</p>
Amiodarone, digoxine	EC	↑ bradycardie	<p>À la suite de l'administration concomitante de diltiazem et d'amiodarone, on a signalé de graves anomalies de conduction, notamment des cas de bloc cardiaque de divers degrés, d'arrêt sinusal et d'insuffisance de débit cardiaque mettant la vie du patient en danger. Ces</p>

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			médicaments peuvent également avoir un effet additif sur la conduction et la contractilité cardiaques. Un risque accru de bradycardie a été observé lorsque le diltiazem est administré en concomitance avec de l'amiodarone. Il faut user de prudence lorsque ces médicaments sont administrés 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 calciques. En cas d'administration concomitante, l'ajustement de la dose d'anesthésiques et de bloqueurs calciques doit s'effectuer avec prudence.
Benzodiazépines (midazolam, triazolam)	EC	↑ concentration plasmatique des benzodiazépines	Le diltiazem augmente considérablement les concentrations plasmatiques maximales et la demi-vie d'élimination du triazolam et du midazolam. Il faut user de précautions spéciales (étroite surveillance médicale et [ou])

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			ajustement posologique) en prescrivant des benzodiazépines à action courte biotransformées par le CYP3A4 chez des patients prenant du diltiazem.
Bêta-bloquants	T, EC	Effet arythmique ↑ exposition au propranolol	L'administration concomitante de diltiazem et d'agents qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques nécessite de la prudence, en raison des 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 additif 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). Par conséquent, des ajustements posologiques peuvent être nécessaires. Une étude effectuée auprès de cinq sujets normaux a montré que le diltiazem augmente d'environ 50 % la biodisponibilité du propranolol.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			Un risque accru de dépression a été signalé lorsque le diltiazem était administré en concomitance avec des bêta-bloquants (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).
Carbamazépine	EC	↑ taux de carbamazépine sérique	L'administration concomitante de diltiazem et de carbamazépine a produit des élévations de la concentration sérique de carbamazépine (hausse de 40 à 72 %) entraînant dans certains cas 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 de la dose de carbamazépine et/ou de diltiazem.
Anti-H ₂ (cimétidine, ranitidine)	EC	↑ exposition au diltiazem	Dans une étude effectuée auprès de six volontaires en bonne santé, une augmentation significative des concentrations plasmatiques maximales (C _{max}) (58 %) et de l'aire sous la courbe (ASC) (53 %) du diltiazem a été observée après un traitement d'une semaine par la cimétidine à 1 200 mg par jour et une

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			dose orale unique de diltiazem de 60 mg. La ranitidine a produit des élévations moins marquées et non significatives. Les patients actuellement traités par le diltiazem doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler toute modification de l'effet pharmacologique au moment de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par la cimétidine. Un ajustement de la dose de diltiazem peut se révéler nécessaire.
Corticostéroïdes (méthylprednisolone)	T	↑ concentration plasmatique de la gp-P	Inhibition du métabolisme de la méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la glycoprotéine P par le diltiazem. Par conséquent, il faut surveiller les patients si l'on instaure un traitement par la méthylprednisolone, et un ajustement posologique peut être nécessaire.
Cyclosporine	EC	↑ concentration de la cyclosporine dans des populations particulières	L'administration concomitante de diltiazem et de cyclosporine a produit une augmentation des concentrations de la cyclosporine. Une interaction pharmacocinétique entre le diltiazem et la cyclosporine a été observée dans des études menées auprès de patients

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			<p>ayant subi une transplantation rénale ou cardiaque. Chez ces patients, une diminution de 15 à 48 % de la dose de cyclosporine était nécessaire pour maintenir des concentrations minimales de cyclosporine semblables à celles 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 du diltiazem n'a pas été évalué.</p>
Dantrolène (perfusion)	EC	Effet de fibrillation ventriculaire observé chez les animaux	<p>On a régulièrement observé une fibrillation ventriculaire létale chez les animaux lors de l'administration intraveineuse concomitante de vérapamil et de dantrolène. La combinaison d'un bloqueur calcique et du dantrolène est donc potentiellement dangereuse (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).</p>

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Digitaliques	EC	↑ concentration sérique de la digoxine	Le diltiazem et les glucosides digitaliques peuvent avoir un effet additif en prolongeant la conduction auriculo-ventriculaire (AV). Dans des essais cliniques, l'administration simultanée de diltiazem et de digoxine a produit une augmentation des concentrations sériques de la digoxine, avec prolongation de la conduction AV. Cette augmentation serait le résultat d'une diminution de la clairance rénale de la digoxine. Par conséquent, les patients qui reçoivent un traitement concomitant, et particulièrement ceux atteints d'insuffisance rénale, doivent être surveillés étroitement. Dans ces cas, il peut être nécessaire de diminuer la dose de digoxine.
Inducteurs du CYP3A4 (p. ex. avasimibe, carbamazépine, phénytoïne, rifampine)	T	↓ concentration plasmatique du diltiazem	Il faut user de prudence lorsqu'on administre du 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	T	↑ ASC de l'ivabradine	L'administration en

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
		(multiplication par 2 ou 3) Réduction supplémentaire de la fréquence cardiaque	concomitance avec de l'ivabradine est contre-indiquée, en raison de la réduction supplémentaire de la fréquence cardiaque que le diltiazem ajoute (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Lithium	T	↑ neurotoxicité du lithium	Risque accru de neurotoxicité induite par le lithium.
Mésylate de lomitapide	T	↑ ASC du mésylate de lopitamide (multiplication par 4 à 10)	L'administration en concomitance du mésylate de lomitapide et du diltiazem est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS)
Autres agents antiarythmiques	T	↑ effet antiarythmique	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 association ne doit être utilisée que sous une étroite surveillance clinique et par ECG.
Phénytoïne	C	↑ concentration plasmatique de la phénytoïne	Lorsqu'il est administré conjointement avec la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration sérique de la phénytoïne. Dans certains rapports spontanés, on a signalé une concentration deux ou trois fois plus

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			<p>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 si on administre le diltiazem conjointement avec la phénytoïne. Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de phénytoïne.</p>
Rifampicine	EC	↓ concentration plasmatique du diltiazem	<p>L'administration du diltiazem en concomitance avec 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'instauration ou de l'interruption d'un traitement par la rifampicine.</p>
Dérivés nitrés à courte ou longue durée d'action	T	↑ effet vasodilatateur	<p>On observe une augmentation des effets hypotenseurs et de la sensation de faiblesse (effets vasodilatateurs additifs) lorsque des dérivés nitrés sont</p>

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			administrés en concomitance avec des bloqueurs calciques. Chez les patients traités par des bloqueurs calciques, la prescription des dérivés nitrés ne doit s'effectuer que de manière graduelle à des doses incrémentielles, en raison d'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} moyenne 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 de lovastatine ou de pravastatine n'a pas eu d'effet significatif sur les concentrations 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 lorsqu'on

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			administre 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 avec le diltiazem, on pourrait 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 : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

Bloqueurs calciques (vérapamil, nifédipine)

L'expérience clinique limitée semble indiquer que, dans le cas de certaines affections graves qui ne répondent pas bien au vérapamil ou à la nifédipine, l'administration de diltiazem en association avec l'un ou l'autre de ces médicaments peut se révéler 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 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 surveiller l'efficacité du traitement par bloqueur calcique lors de l'administration concomitante avec des produits contenant du calcium.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions entre le diltiazem et les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les effets du médicament sur les examens de laboratoire n'ont pas été établis.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'effet thérapeutique des médicaments de ce groupe serait lié à leur activité cellulaire spécifique, qui consiste à inhiber de façon sélective le flux transmembranaire des ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle vasculaire lisse. 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. Ce phénomène entraîne une diminution du nombre d'ions calcium libres dans les cellules des tissus cardiovasculaires mentionnés ci-dessus. Le diltiazem ne modifie pas la quantité totale de calcium sérique.

Angine de poitrine

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

En présence d'angine de poitrine attribuable à un spasme des artères coronaires, le diltiazem augmente l'apport de l'oxygène au myocarde en dilatant les petites et les grandes coronaires et en inhibant les spasmes des coronaires à des concentrations du médicament qui ne causent que peu d'effets inotropes négatifs. Les augmentations du débit sanguin coronarien qui en résultent sont accompagnées de réductions de la tension artérielle générale proportionnelles à la dose et de diminutions de la résistance périphérique.

Dans le cas de l'angor d'effort, il semble que l'action du diltiazem soit liée à la diminution de la demande en oxygène du myocarde. Ce phénomène est probablement causé par une baisse de la tension artérielle attribuable à la diminution de la résistance périphérique et de la fréquence cardiaque.

Hypertension artérielle

L'effet antihypertensif du diltiazem serait attribuable en grande partie à son action vasodilatatrice sur les vaisseaux sanguins périphériques qui entraîne une diminution de la résistance vasculaire périphérique.

10.2 Pharmacodynamique

Le diltiazem exerce ses effets antihypertenseurs en position couchée et debout. Généralement, la fréquence cardiaque au repos diminue légèrement. Pendant l'exercice dynamique, l'augmentation de la pression diastolique est inhibée tandis que la pression systolique maximale n'est généralement pas modifiée. À l'effort maximal, la fréquence cardiaque diminue.

Les études menées jusqu'à maintenant, principalement auprès de patients présentant une fonction ventriculaire normale, ont montré l'absence d'effet sur le débit cardiaque, la fraction d'éjection et la pression ventriculaire gauche télédiastolique.

Le traitement prolongé par le diltiazem n'entraîne aucune variation ni diminution du taux de catécholamines plasmatiques circulantes. Cependant, 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 2^e ou du 3^e degré (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Chez les patients atteints de la maladie du sinus, le diltiazem prolonge considérablement le cycle sinusal (de jusqu'à 50 % dans certains cas).

10.3 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 (gp-P), un transporteur transmembranaire. L'administration conjointe de diltiazem et de digoxine, un substrat de la gp-P, 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 chlorhydrate de diltiazem en comprimés à libération immédiate, 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 diltiazem 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 4 f.p.j.) a produit des concentrations plasmatiques 2,3 fois plus élevées que la prise de 120 mg par jour (30 mg 4 f.p.j.); de la même façon, les concentrations plasmatiques étaient 1,7 fois plus élevées quand on a administré 360 mg par jour (90 mg 4 f.p.j.) que celles obtenues avec la dose quotidienne de 240 mg.

Le médicament contenu dans la préparation de chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée est absorbé à plus de 95 %. On peut déceler la présence du 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 le chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée 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. Aucun cas de libération massive du médicament n'a été observé.

On a observé une pharmacocinétique non linéaire, comme celle observée avec les comprimés de chlorhydrate de diltiazem. Quand la dose quotidienne de chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée passe de 120 mg à 240 mg, l'aire sous la courbe (ASC) est 2,7 fois plus élevée. Lorsque la dose augmente de 240 à 360 mg, l'ASC augmente de 1,6 fois.

Une étude dans laquelle on a comparé des sujets dont la fonction hépatique était normale à des patients atteints de cirrhose 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 quant à la demi-vie du diltiazem, par rapport à celle observée chez les patients dont la fonction rénale était normale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Absorption

Le diltiazem est bien absorbé dans le tractus gastro-intestinal et il subit un important métabolisme de premier passage 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 de 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 sont liés 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 (par sulfatation et glucuronidation). Des études *in vitro* ont démontré que l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 est la principale enzyme intervenant dans la N-déméthylation. Le principal métabolite, le désacétyl diltiazem, est présent dans le plasma à des concentrations équivalentes à 10 à 20 % de celles de la molécule mère, et son pouvoir vasodilatateur coronarien se situe entre 25 et 50 % de celui du diltiazem.

Élimination

Le diltiazem fait l'objet d'un métabolisme hépatique important, à la suite duquel seulement 2 à 4 % du médicament apparaissent 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 MISE AU REBUT

Conservez à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

S. O.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

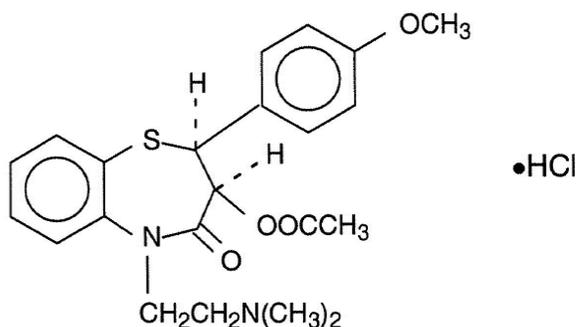
Substance pharmaceutique :

Dénomination commune : Chlorhydrate de diltiazem

Nom chimique : Le nom chimique du chlorhydrate de diltiazem est : (+) -acétate de (diméthylamino-2 éthyle) -5 cis- (méthoxy-4 phényl) - 2 oxo-4 dihydro-2,3 5H- benzothiazépine-1,5 yle-3 chlorhydrate.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$, 450,98 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : Le chlorhydrate de diltiazem est une poudre ou substance cristalline blanche à saveur ou odeur amère.

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée des capsules de PRO-DILTIAZEM CD 300 mg à libération contrôlée (Pro Doc Ltée) avec PrCARDIZEM^{MD} CD 300 mg capsules à libération contrôlée (Nordic Laboratories Inc.) a été menée chez sujets mâles adultes en bonne santé et non à jeun. Les données de l'étude de biodisponibilité comparative des 15 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Diltiazem (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/mL)	2424,5 2787,0 (59,0)	2515,6 3000,8 (65,3)	96,4	83,6 à 111,1
ASC _I (ng•h/mL)	2485,2 2856,1 (59,2)	2599,7 3097,5 (65,4)	95,6	83,2 à 109,8
C _{max} (ng/mL)	134,9 155,0 (52,9)	121,7 141,3 (58,4)	110,8	93,6 à 131,3
T _{max} ³ (h)	8,4 (48,6)	16,0 (49,6)		
T _½ ³ (h)	4,8 (28,3)	5,2 (28,4)		

¹ PRO-DILTIAZEM CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Pro Doc Ltée)

² PrCARDIZEM^{MD} CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Nordic Laboratories Inc.)

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

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée des capsules de PRO-DILTIAZEM CD 300 mg à libération contrôlée (Pro Doc Ltée) et PrCARDIZEM^{MD} CD 300 mg capsules à libération contrôlée (Nordic Laboratories Inc.) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé, et à jeun. Les données de l'étude de biodisponibilité comparative des 16 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Diltiazem (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng•h/mL)	2036,5 2133,0 (29,6)	2027,1 2192,3 (38,1)	100,5	87,9 à 114,8
ASC _I (ng•h/mL)	2065,7 2158,5 (29,1)	2044,0 2226,0 (38,5)	101,1	88,1 à 116,0
C _{max} (ng/mL)	107,1 111,6 (28,9)	117,9 127,3 (38,8)	90,8	80,3 à 102,7
T _{max} ³ (h)	10,6 (57,2)	11,2 (51,7)		
T _½ ³ (h)	5,6 (21,1)	6,0 (21,9)		

¹ PRO-DILTIAZEM CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Pro Doc Ltée)

² PrCARDIZEM^{MD} CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Nordic Laboratories Inc.)

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

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, bidirectionnelle, à doses multiples et croisée des capsules de PRO-DILTIAZEM CD 300 mg à libération contrôlée (Pro Doc Ltée) avec PrCARDIZEM^{MD} CD 300 mg capsules à libération contrôlée (Nordic Laboratories Inc.), administré sous forme 1 x 300mg capsule à libération contrôlée une fois par jour pendant sept jours, a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé. Les données de l'étude de biodisponibilité comparative des 16 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant:

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Diltiazem (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _t (ng•h/mL)	3121,8 3345,0 (37,5)	3100,0 3307,1 (35,7)	100,7	91,9 à 110,3
C _{max ss} (ng/mL)	205,9 220,1 (37,8)	200,4 213,9 (36,0)	102,7	92,8 à 113,8
C _{min ss} (ng/mL)	73,8 82,7 (46,8)	80,4 89,4 (45,6)	91,7	80,4 à 104,5
T _{max} ³ (h)	7,3 (40,1)	7,0 (64,9)		
FL ³ (%)	101,5 (25,1)	93,9 (35,5)		

¹ PRO-DILTIAZEM CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Pro Doc Ltée)

² PrCARDIZEM^{MD} CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 300 mg (Nordic Laboratories Inc.)

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

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à doses multiples et croisée des capsules de PRO-DILTIAZEM CD 120 mg à libération contrôlée (Pro Doc Ltée) avec PrCARDIZEM^{MD} CD 120 mg en capsules à libération contrôlée [Marion Merrell Dow (Canada) Inc.], administré sous forme 1 x 120 mg capsule à libération contrôlée une fois par jour pendant sept jours, a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé. Les données de l'étude de biodisponibilité comparative des 16 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Diltiazem (1 x 200 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _{tau,ss} (ng•h/mL)	775,3 827,1 (33,9)	779,2 825,2 (32,8)	99,5	87,5 à 113,1
C _{max ss} (ng/mL)	55,0 58,3 (33,2)	55,8 58,4 (30,7)	98,6	85,4 à 113,8
C _{min ss} (ng/mL)	16,7 17,2 (49,5)	15,3 16,7 (42,5)	104,3	85,2 à 127,8
T _{max} ³ (h)	7,9 (42,3)	8,0 (61,9)		
FL ³ (%)	124,2 (17,1)	125,2 (21,1)		

¹ PRO-DILTIAZEM CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 120 mg (Pro Doc Ltée)

² PrCARDIZEM^{MD} CD (chlorhydrate de diltiazem) à libération contrôlée à 120 mg [Marion Merrell Dow (Canada) Inc.]

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

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Tableau 4 : Toxicité aiguë

Voie d'administration	Animal	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)	DL ₅₀ , limites de l'intervalle de confiance à
Orale	Souris	M et F	415 à 700	(343 à 736)
	Rat	M et F	560 à 810	(505 à 1004)
s.c.	Souris	M et F	260 à 550	(220 à 672)
i.p.	Souris	M et F	187	(165 à 211)

Voie d'administration	Animal	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)	DL ₅₀ , limites de l'intervalle de confiance à
	Rat	M et F	211	(155 à 287)
i.v.	Souris	M et F	58 à 61	(52 à 69)
	Rat	M et F	38 à 39	(34 à 44)

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

La tolérance au médicament a été évaluée chez le lapin et le chien. Les chiens ont reçu par voie orale des doses de 12,5, 25, 50 ou 100 mg/kg. Une ataxie, une désorientation, une diminution de l'activité, une diurèse et une mydriase ont été notées à la dose de 25 mg/kg. En outre, une sédation profonde et des vomissements ont été observés à la dose de 50 mg/kg. À la dose de 100 mg/kg, les deux animaux ont eu des convulsions et l'un d'eux est mort. Les lapins ont reçu des doses de 100, 200, 300 et 400 mg/kg. Les principaux symptômes observés étaient une diminution de l'activité, une augmentation de la respiration, une salivation et un opisthotonos. L'un des deux lapins ayant reçu la dose de 300 mg/kg est mort, de même que les deux lapins du groupe ayant reçu la dose de 400 mg/kg.

Toxicité subaiguë

Chez le rat, des doses de 10, 20, 50, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour de diltiazem ont été administrées par voie orale pendant 28 ou 30 jours. Le poids relatif du foie des animaux recevant 250 mg/kg/jour et 500 mg/kg/jour a augmenté. L'examen microscopique a révélé une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales liée au médicament dans le groupe recevant la dose la plus forte.

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

Des études de toxicité subaiguë d'une durée de 30 jours menées chez le chien ont révélé une dégénérescence des cellules hépatiques et rénales lorsque le diltiazem était administré à des doses de 25 mg/kg/jour par voie orale et de 5 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Deux chiens sur cinq recevant 50 mg/kg/jour par voie orale sont morts.

Cancérogénicité

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

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 après 23 mois chez les femelles recevant 100 mg/kg en raison de leur faible taux de survie. Un gain pondéral a été observé chez les femelles recevant 100 et 200 mg/kg, et la consommation d'aliments a augmenté chez les deux sexes à ces doses. Les données sur le poids des organes ont révélé une augmentation considérable du poids du foie chez les rats des deux sexes recevant 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. À 24 mois, des effets similaires ont été observés chez les témoins et chez les animaux traités. Aucune augmentation de l'incidence de lésions néoplasiques ou d'autres lésions toxiques n'a été constatée chez les rats traités par le diltiazem.

Des chiens ont reçu pendant 12 mois des doses de 5, 10 et 20 mg/kg/jour de diltiazem par voie orale. Une suppression liée à la dose du gain pondéral a été remarquée après 6 mois.

Mutagenicité

Un test de recombinaison et deux tests de mutation réverse d'Ames n'ont mis en évidence aucun effet mutagène.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Tableau 5 : Résultats chez la souris

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Observations chez la progéniture
Orale	10, 25, 50, 100, 200, 400	Jours 7 à 12	Incidence élevée de malformations de la colonne vertébrale aux doses supérieures à 50 mg/kg
Orale	Doses uniques de 12,5, 25, 50, 100, 200	Un des jours parmi les jours 7 à 14	Cas de fente palatine et de malformation des extrémités ou du tronc nettement plus nombreux lorsqu'une dose de 50 ou de 100 mg/kg était administrée le 12 ^e jour.

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Observations chez la progéniture
			Les malformations vertébrales s'observaient le plus souvent lorsqu'une dose de 50 ou de 100 mg/kg était administrée le 9 ^e jour.
Intrapéritonéale	0,2, 3,1, 6,3, 12,5, 25	Jours 7 à 12	Augmentation marquée de la mortalité fœtale aux doses de 12,5 mg/kg et plus. Aucun effet tératogène n'a été observé.
Intrapéritonéale	Doses uniques de 3,1, 6,3, 12,5, 25, 50	Un des jours parmi les jours 5 à 16	Brachydactylie et hématome des extrémités lorsqu'une dose de 50 mg/kg était administrée le 13 ^e jour. Des malformations dans la partie de la colonne vertébrale allant du thorax au coccyx et des malformations des côtes étaient observées lorsqu'une dose égale ou supérieure à 25 mg/kg était administrée le 9 ^e jour.

Tableau 6 : Résultats chez le rat

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Observations chez la progéniture
Orale	10, 50, 100, 200, 400	Jours 9 à 14	Aucun effet tératogène. Taux de mortinatalité élevé aux doses de 200 et 400 mg/kg.
Orale	10, 30, 100	Jours 6 à 15	Aucun effet tératogène.
Orale	Doses uniques de 300, 400, 600	Un des jours parmi les jours 9 à 14	Incidence considérable de malformations squelettiques, notamment des vertèbres et des sternèbres, lorsqu'une dose de 400 mg/kg était administrée le 11 ^e jour. Œdème généralisé et queue courte ou absence de queue observés lorsqu'une dose de 600 mg/kg était administrée le 12 ^e jour.

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Observations chez la progéniture
Intrapéritonéale	0,2, 2,0, 20, 40, 80	Jours 9 à 14	Une brachydactylie et un hématome des pattes antérieures et de la queue ainsi qu'un taux élevé de mortalité fœtale étaient observés lorsqu'une dose de 80 mg/kg était administrée.
Intrapéritonéale	80	Jours 9 à 11	Anomalies des vertèbres.
Intrapéritonéale	80	Jours 12 à 14	Brachydactylie et hématome des pattes antérieures, malformations de la queue et taux élevé de mortalité fœtale.
Intrapéritonéale	Doses uniques de 80	Un des jours parmi les jours 9 à 14	Le taux de mortalité fœtale augmentait le 11 ^e jour, atteignait 100 % le 12 ^e jour et diminuait par la suite. Des malformations des membres et de la queue apparaissaient lorsqu'une dose de 80 mg/kg était administrée les 13 ^e et 14 ^e jours. Des malformations de la colonne vertébrale étaient observées lorsqu'une dose de 80 mg/kg était administrée le 11 ^e jour.
	Doses uniques de 40	Un des jours parmi les jours 11 à 14	Aucun effet tératogène.

Tableau 7 : Résultats chez le lapin

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Observations chez la progéniture
Orale	17,5, 35, 70	Jours 6 à 18	Une augmentation importante du nombre de malformations du squelette se produisait lorsqu'une dose de 35 mg/kg était administrée.
			Toutes les femelles gravides avortaient entre le 21 ^e et le 25 ^e jour de gestation lorsqu'une dose de 70 mg/kg était administrée.
Intrapéritonéale	6,3, 12,5, 25	Jours 7 à 16	Le taux de mortalité fœtale augmentait

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Observations chez la progéniture
			considérablement à la dose de 12,5 mg/kg et il atteignait 100 % à la dose de 25 mg/kg. Des anomalies du squelette et des malformations externes apparaissaient lorsqu'une dose de 12,5 mg/kg était administrée. Leur incidence n'était pas significative sur le plan statistique en raison du nombre peu élevé de fœtus survivants.

Dans des études sur la fertilité, des rates ont reçu des doses de 12,5, 25, 50 et 100 mg/kg par voie orale. Dans le groupe recevant la dose de 100 mg/kg, on a observé une diminution du nombre de rates s'accouplant avec succès. Cependant, les taux de gestation globaux et l'intervalle précoïtal moyen étaient comparables.

Dans des études périnatales et postnatales, des rates ont reçu des doses de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour de diltiazem du 14^e jour de la gestation au 21^e jour du postpartum. Le diltiazem était associé à une diminution du poids initial des petits et à une baisse de leur taux de survie. À la dose de 100 mg/kg/jour, une dystocie était manifeste. Les malformations de la rétine et de la langue étaient plus fréquentes chez les petits du groupe recevant 30 et 100 mg/kg/jour.

Observations *in vitro*

Les premiers travaux expérimentaux ont révélé que le diltiazem était un vasodilatateur coronarien et périphérique. Les travaux subséquents ont démontré que l'effet relaxant du diltiazem sur le muscle lisse ainsi que son effet inotrope négatif étaient le résultat de la capacité du médicament à bloquer le couplage excitation-contraction en inhibant les canaux calciques lents indispensables à la conduction. Dans une étude où l'on a isolé et placé dans un bain de muscles des segments d'artère coronaire humaine obtenus au moment d'une transplantation cardiaque, le diltiazem a entraîné une relaxation presque complète des segments dont la contraction avait été induite par le potassium.

Des études menées sur divers modèles expérimentaux ont confirmé l'effet inotrope négatif du diltiazem.

À faibles doses ($1,1 \times 10^{-7}$ M), le diltiazem entraînait chez le cobaye une diminution de la force contractile du pilier du cœur sans effet démontrable sur le potentiel d'action. Cependant, à des concentrations plus élevées ($1,1 \times 10^{-5}$ M), une diminution de la tension contractile et une baisse de la dp/dt maximale ont été observées.

Des études menées sur des cœurs de rats isolés et perfusés ont montré que le diltiazem (10-6M) diminue la contractilité sans modifier la durée du potentiel d'action ni le potentiel de repos de la membrane. Dans plusieurs modèles expérimentaux, il a été démontré que la concentration de diltiazem nécessaire pour entraîner une relaxation du muscle lisse et une vasodilatation est nettement inférieure à celle nécessaire pour produire un effet inotrope négatif.

Observations *in vivo*

Pharmacodynamie

Les expériences menées sur des modèles canins à thorax ouvert et fermé indiquent que le diltiazem augmente le débit sanguin coronaire et diminue la résistance vasculaire coronaire. Le diltiazem administré par voie intraveineuse (100 mcg/kg) augmentait de 90 % le débit sanguin coronaire, l'effet prédominant s'exerçant sur les grosses artères coronaires et les artères collatérales. Une augmentation du débit sanguin coronaire a également été observée après l'administration de diltiazem dans les régions épicaudiques et sous-endocardiques des modèles ischémiques et non ischémiques. On a également constaté une diminution liée à la dose de la pression aortique moyenne et de la résistance vasculaire générale, ainsi qu'une augmentation du débit systolique et du débit cardiaque. Aucune variation importante des déterminants de la fonction ventriculaire gauche, comme la PTDVG ou la dp/dt VG, n'a été notée. La baisse de la tension artérielle observée chez les patients recevant du diltiazem est attribuable à son effet vasodilatateur direct sur les vaisseaux sanguins et elle n'est induite ni par le blocage des récepteurs alpha du système nerveux sympathique, ni par la stimulation des récepteurs bêta, ni par le blocage ganglionnaire. Il a été démontré que le diltiazem inhibe les réponses pressives induites par la noradrénaline et l'angiotensine II.

Dans les études menées chez l'animal, il appert que l'effet inotrope négatif du diltiazem est compensé par sa capacité à diminuer la postcharge et à induire une légère réponse réflexe adrénergique.

Pharmacocinétique

On a évalué l'effet du diltiazem sur la pharmacocinétique 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 intervalles réguliers. Dans cette étude, le diltiazem a entraîné une hausse significative ($p < 0,05$) de l'ASC (multiplication par 4), de la C_{max} (multiplication par 2) 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 RÉFÉRENCE

1. CARDIZEM^{MD} CD, capsules à 120 mg, 180 mg, 240 mg et 300 mg, numéro de contrôle de la présentation 257201, monographie de produit, Bausch Health, Canada Inc., (16 juin 2022).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **PRO-DILTIAZEM CD**

Capsules à libération contrôlée de Chlorhydrate de Diltiazem

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PRO-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 **PRO-DILTIAZEM CD**.

Pour quoi **PRO-DILTIAZEM CD** est-il utilisé?

PRO-DILTIAZEM CD est utilisé chez les adultes pour :

- Maîtriser la douleur à la poitrine causée le plus souvent par l'activité physique ou le stress émotionnel (angine de poitrine stable chronique). Il peut être utilisé en association avec d'autres médicaments contre la douleur à la poitrine, lorsque ces médicaments ne procurent pas suffisamment de bienfaits seuls. Normalement, **PRO-DILTIAZEM CD** est utilisé quand les autres traitements contre l'angine de poitrine ont été inefficaces chez le patient ou associés à des effets secondaires inacceptables.
- Traiter l'hypertension légère ou modérée.

Comment **PRO-DILTIAZEM CD** agit-il?

PRO-DILTIAZEM CD appartient à une famille de médicaments appelés « inhibiteurs calciques » ou « antagonistes du calcium ». Il agit des façons suivantes :

- Il dilate les artères, ce qui permet au sang de circuler librement. Cela aide à diminuer la tension artérielle.
- Il diminue la quantité d'oxygène dont votre cœur a besoin. Cela aide à soulager la douleur dans la poitrine.

Quels sont les ingrédients de **PRO-DILTIAZEM CD**?

Ingrédient médicinaux : Chlorhydrate de diltiazem

Ingrédients non médicinaux : Bleu FD&C n° 1, cellulose microcristalline, citrate tributylque, copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de titane, eudragit, gélatine, méthylcellulose, oxyde de fer noir (300 mg seulement), polysorbate 80 et talc.

PRO-DILTIAZEM CD est offert dans les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas PRO-DILTIAZEM CD si :

- vous avez une allergie connue au diltiazem ou à un des ingrédients non médicinaux de PRO-DILTIAZEM CD;
- vous présentez un trouble du rythme cardiaque et vous ne portez pas un stimulateur cardiaque;
- votre tension artérielle est très basse (tension systolique < 90 mm Hg);
- vous avez des battements de cœur très lents (40 battements/minute ou moins);
- vous avez subi une crise cardiaque et avez du liquide dans les poumons à cause de l'insuffisance cardiaque;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous êtes une femme apte à procréer, sauf si votre professionnel de la santé a décidé que vous devriez prendre PRO- DILTIAZEM CD;
- vous allaitez ou vous prévoyez allaiter;
- vous prenez les 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 le cholestérol sanguin élevé.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PRO-DILTIAZEM CD, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de votre état de santé et de tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez une maladie cardiaque, hépatique ou rénale;
- avez récemment subi une crise cardiaque;
- avez des antécédents d'insuffisance cardiaque;
- présentez un risque d'obstruction intestinale (blocage);
- souffrez d'asthme ou d'autres problèmes respiratoires. PRO-DILTIAZEM CD peut aggraver vos symptômes, en particulier lorsqu'on augmente la dose;
- êtes atteint d'hyperglycémie ou de diabète;
- êtes âgé de 65 ans ou plus.

Autres mises en garde à connaître :

PRO-DILTIAZEM CD peut causer des effets secondaires graves, dont les suivants :

- **Problèmes rénaux** : PRO-DILTIAZEM CD peut causer des problèmes rénaux, même aux doses prescrites. Vous courez un risque plus élevé si vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque, avez un rythme cardiaque très lent ou une tension artérielle très basse.
- **Hyperglycémie** (taux de sucre élevé dans le sang) : PRO-DILTIAZEM CD peut influencer sur votre taux de glucose dans le sang. Si vous êtes diabétique, surveillez de près votre glycémie pendant que vous prenez PRO-DILTIAZEM CD, et signalez tout résultat inhabituel à votre professionnel de la santé.

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

Intervention chirurgicale : 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 devez subir une intervention chirurgicale (y compris les chirurgies dentaires)

Grossesse :

- Évitez de devenir enceinte pendant que vous prenez PRO-DILTIAZEM CD. Si vous êtes en mesure de devenir enceinte, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement. Parlez à votre professionnel de la santé de la meilleure méthode de contraception à utiliser pendant que vous prenez PRO-DILTIAZEM CD.
- Si vous prenez PRO-DILTIAZEM CD pendant votre grossesse, cela peut nuire à l'enfant à naître. Votre professionnel de la santé discutera des risques avec vous.
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte, arrêtez de prendre PRO-DILTIAZEM CD et informez immédiatement votre professionnel de la santé.

Allaitement : PRO-DILTIAZEM CD se retrouve dans le lait maternel et peut nuire à votre bébé. N'allaitez pas pendant votre traitement par PRO-DILTIAZEM CD. Consultez votre professionnel de la santé pour connaître les façons de nourrir votre bébé durant cette période.

Adultes (65 ans ou plus) : Les effets secondaires comme enflure aux bras et aux pieds, rythme cardiaque irrégulier, étourdissements, éruptions cutanées et mictions fréquentes peuvent se produire plus souvent. Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose de PRO-DILTIAZEM CD, et il surveillera votre état de santé pendant et après le traitement.

Bilans de santé et tests :

- Vous consulterez régulièrement votre professionnel de la santé pendant le traitement par PRO-DILTIAZEM CD pour qu'il puisse surveiller votre état de santé. Celui-ci :
 - effectuera des analyses de sang et d'urine pour vérifier la santé de vos reins et de votre foie, et le taux de glucose sanguin;
 - vérifiera vos poumons, et si vous avez des problèmes respiratoires.

- PRO-DILTIAZEM CD peut causer des résultats anormaux à certaines analyses sanguines. Votre professionnel de la santé déterminera le meilleur moment pour effectuer les analyses de sang et en interprétera les résultats.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments d'ordonnance et en vente libre, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas PRO-DILTIAZEM CD avec les 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 le cholestérol sanguin élevé.

La prise de PRO-DILTIAZEM CD avec l'un de ces médicaments peut causer des interactions médicamenteuses graves. Demandez à votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain de prendre ces médicaments.

Les produits qui suivent pourraient également interagir avec PRO-DILTIAZEM CD :

- les médicaments antifongiques dont le nom se termine par « azole »;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme la rifampine, l'érythromycine et la clarithromycine;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle, comme les alphabloquants et les bêtabloquants;
- les médicaments pour le cœur, comme l'amiodarone, la digoxine, les dérivés digitaliques, la flécaïnide, la nifédipine, la propafénone, la quinidine et le vérapamil;
- les médicaments utilisés pour traiter l'angine de poitrine, comme les dérivés nitrés à courte et à longue durée d'action;
- Les médicaments utilisés pour prévenir les crises d'épilepsie, comme la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital;
- les médicaments qui abaissent le taux de cholestérol, comme les statines;
- les médicaments utilisés pour réduire l'acide dans l'estomac et traiter les ulcères dans l'estomac ou les intestins, comme la cimétidine et la ranitidine;
- les médicaments contre l'inflammation, comme les corticostéroïdes et la méthylprednisolone;
- l'acide acétylsalicylique (AAS ou aspirine) ou des médicaments utilisés pour prévenir les caillots de sang, comme le ticagrélor, le cilostazol, le clopidogrel, la dipyridamole, la ticlopidine et la warfarine;
- les somnifères comme les benzodiazépines (midazolam, triazolam);
- les anesthésiques;

- la cyclosporine, utilisée pour maîtriser le système immunitaire;
- le lithium, utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- l'imipramine, utilisée pour traiter la dépression;
- la théophylline, utilisée dans le traitement de l'asthme et d'autres troubles respiratoires;
- la terfénaire, utilisée dans le traitement des allergies;
- le ritonavir, utilisé dans le traitement du VIH/sida;
- les multivitamines contenant du calcium, comme les multivitamines contenant des minéraux;
- les produits de contraste utilisés pour les radiographies.

Alcool

Consommer de l'alcool pendant que vous prenez PRO-DILTIAZEM CD peut causer une diminution de la tension artérielle et des étourdissements lors du passage 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 ressentez des étourdissements ou une sensation de « tête légère », si vous vous évanouissez, si votre tension artérielle baisse ou si votre rythme cardiaque augmente.

Jus de pamplemousse

Boire du jus de pamplemousse durant le traitement par PRO-DILTIAZEM CD peut causer des maux de tête, des battements cardiaques irréguliers, de l'œdème (enflure), un gain de poids inexplicable et des douleurs thoraciques. Informez votre professionnel de la santé si vous présentez ces symptômes. Il vous recommandera peut-être de ne pas consommer de jus de pamplemousse pendant votre traitement par PRO-DILTIAZEM CD.

Comment prendre PRO-DILTIAZEM CD :

- Votre dose est adaptée spécialement à vos besoins. Prenez PRO-DILTIAZEM CD exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit.
- PRO-DILTIAZEM CD se prend une fois par jour.
- Avalez la capsule en entier. Il ne faut pas mâcher ou écraser les capsules.
- N'augmentez pas la dose et ne la diminuez pas sans avoir consulté votre professionnel de la santé. La prise de doses plus élevées peut entraîner plus d'effets secondaires et un risque accru de surdose.

Posologie habituelle :

Angine de poitrine :

- **Posologie initiale habituelle :** de 120 à 180 mg, une fois par jour.

- Votre dose peut être augmentée lentement (sur une période de 7 à 14 jours), jusqu'à 360 mg par jour. Suivez les instructions de votre médecin à la lettre.

Hypertension artérielle :

- **Posologie initiale habituelle** : de 180 mg à 240 mg, une fois par jour. Certains patients peuvent prendre 120 mg par jour.
- **Dose maximale** : 360 mg par jour.

Surdose :

Les signes d'une surdose par PRO-DILTIAZEM CD peuvent comprendre les suivants :

- rythme cardiaque très lent ou irrégulier;
- tension artérielle très basse;
- problèmes rénaux;
- le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait, ou arrête soudainement de battre.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris de PRO-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 oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée et reprenez votre schéma posologique habituel. Ne doublez pas dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles de PRO-DILTIAZEM CD?

Lorsque vous prenez PRO-DILTIAZEM CD, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires pouvant survenir, mentionnons :

- maux de tête, étourdissements, malaise;
- nausées (envie de vomir);
- bouffées vasomotrices (rougeur du visage) ou sensation de chaleur inhabituelle;
- fatigue et faiblesse inhabituelles;
- maux d'estomac ou indigestion.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers		√	
Hypotension (chute de tension artérielle) : étourdissements, évanouissements, sensation de « tête légère », vision brouillée, nausées, vomissements, fatigue (peuvent survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)	√		
Œdème périphérique : (enflure des jambes ou des mains) : enflure ou gonflement des jambes ou des mains, sensation de lourdeur, de mal ou de raideur	√		
Infection des voies respiratoires : (rhume) : nez qui coule ou bouché, mal de gorge, toux, congestion des sinus, courbatures, maux de tête, éternuements, fièvre, malaise général		√	
PEU FRÉQUENT			
Angine de poitrine (douleur thoracique) : inconfort dans		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
l'épaule, le bras, le dos, la gorge, la mâchoire ou les dents; douleur ou pression dans la poitrine			
Dépression : (humeur triste qui perdure) : difficulté à dormir ou le fait de trop dormir, changements d'appétit ou de poids, sentiments de dévalorisation, sentiment de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des situations sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou de suicide. Si vous avez des antécédents de dépression, votre dépression pourrait s'aggraver	√		
Troubles oculaires : vision trouble, perte de vision dans un œil, sensibilité accrue des yeux à la lumière, douleur ou rougeur oculaire, enflure des paupières et démangeaisons	√		
Bloc cardiaque (affection touchant le système électrique du cœur) : sensation de « tête légère », évanouissements et battements cardiaques irréguliers			√
Insuffisance cardiaque : (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, toux, perte d'appétit, nausées,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
battements de cœur rapides ou irréguliers, réduction de la capacité à faire de l'exercice			
Hyperglycémie : (taux élevé de sucre dans le sang) : soif et faim accrues, miction fréquente, soif et faim fréquentes, maux de tête, vision brouillée et fatigue	√		
RARE			
Problèmes rénaux : nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (en raison de la rétention liquidienne), perte d'appétit, résultats anormaux à certaines analyses sanguines, changements de l'état mental (sommolence, confusion, coma)		√	
Trouble hépatique : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur ou enflure abdominale, nausées, vomissements, fatigue inhabituelle		√	
Réactions cutanées graves : fièvre, éruption cutanée grave, enflure des glandes lymphatiques, symptômes semblables à ceux de la grippe, ampoules et peau qui pèle pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
yeux et des parties génitales et se propager à d'autres parties du corps, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise à la poitrine, sensation de soif, miction (action d'uriner) moins fréquente, moins d'urine			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant 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/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

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

Pour en savoir davantage au sujet de PRO-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-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, www.prodoc.qc.ca ou medinfo@prodoc.qc.ca

Ce dépliant est préparé par :
Pro Doc Ltée, Laval, Québec, H7L 3W9

Dernière révision : 30 août 2023