

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

**PrTaro-Diltiazem T**

Chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération prolongée

Capsules à libération prolongée de 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg, par voie orale

USP

Antihypertenseur / Antiangineux

Taro Pharmaceuticals Inc.  
130 East Drive  
Brampton (Ontario) L6T 1C1

Date d'approbation initiale :  
24 juillet 2015

Date de révision :  
10 mars 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 268426

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

### 2 CONTRE-INDICATIONS

03/2023

#### TABLEAU DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	11
7.1.1 Femmes enceintes .....	11
7.1.2 Allaitement.....	11
7.1.3 Enfants .....	12
7.1.4 Personnes âgées .....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	12
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	13
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	14
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>15</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	15
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	16
9.3 Interactions médicament-comportement.....	16
9.4 Interactions médicament-médicament .....	16
9.5 Interactions médicament-aliment .....	23
9.6 Interactions médicament-plante médicinale .....	24
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	24
<b>10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>24</b>
10.1 Mode d'action.....	24
10.2 Pharmacodynamie .....	25

10.3 Pharmacocinétique .....	27
<b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>28</b>
<b>12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>28</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>29</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>29</b>
<b>14 ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>30</b>
14.3 Études de biodisponibilité comparatives.....	30
<b>15 MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>31</b>
<b>16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>31</b>
<b>17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>36</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>37</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

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

- **Hypertension essentielle**

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

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

- **Angine chronique stable**

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

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

Comme l'innocuité et l'efficacité de Taro-Diltiazem T dans le traitement de l'angor instable ou vasospastique n'ont pas été démontrées, son utilisation dans ces indications n'est pas recommandée.

#### 1.1 Enfants

Pédiatrie (< 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour usage pédiatrique.

#### 1.2 Personnes âgées

Gériatrie (> 65 ans) : L'administration de diltiazem à des patients âgés (plus ou égal à 65 ans) nécessite une attention particulière lors de la titration (voir [7.1.4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gériatrie](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

Taro-Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem) est contre-indiqué chez :

- les patients atteints de la maladie du sinus, sauf en présence d'un stimulateur ventriculaire fonctionnel;
- les patients présentant un bloc AV du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré;
- les patients avec une hypersensibilité connue au diltiazem ou à l'un des excipients;
- les patients atteints d'une hypotension grave (tension artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg);
- les patients souffrant de bradycardie sévère (moins de 40 battements par minute)
- les patients ayant subi un infarctus du myocarde et qui présentent une insuffisance ventriculaire gauche se manifestant par une congestion pulmonaire;
- les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer (see [7.1.1 Pregnant women](#))..
- pendant l'allaitement;
- Avec l'utilisation concomitante d'une perfusion de dantrolène (voir 9.4 Interactions médicamenteuses) ;
- En cas d'utilisation concomitante d'ivabradine. (voir [9.4 Interactions médicamenteuses](#)) ;
- Avec l'utilisation concomitante de mésylate de lométapide car cela peut entraîner une augmentation des concentrations de mésylate de lométapide en raison de l'inhibition du CYP 3A4 (voir [9.4 Interactions médicamenteuses](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

Taro-Diltiazem T ne s'est pas avéré être bioéquivalent aux autres formes de diltiazem (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### Hypertension

En monothérapie, la dose initiale habituelle est de 180 à 240 mg 1 fois/jour; cependant, certains patients répondent à la dose de 120 mg 1 fois/jour. L'effet antihypertenseur maximal s'observe généralement après 2 à 4 semaines de traitement; des ajustements posologiques doivent donc être effectués en conséquence.

La dose maximale est de 360 mg par jour.

Il se peut qu'on doive ajuster la dose de Taro-Diltiazem T ou celle des antihypertenseurs concomitants quand on ajoute un produit à un autre. (Voir 7 [MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS concernant l'association à des bêta-bloquants.](#))

#### Angine de poitrine

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

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

#### **4.4 Administration**

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

#### **4.5 Dose oubliée**

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

### **5 SURDOSAGE**

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

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

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

24 heures ou plus peuvent être nécessaires. Il faut surveiller les patients en vue de détecter tout signe d'hypercalcémie.

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

### **Bradycardie**

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

### **Bloc AV de degré élevé**

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

### **Insuffisance cardiaque**

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

### **Hypotension**

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

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

## **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**

**Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

<b>Voie d'administrations</b>	<b>Forme posologique / concentration / composition</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Capsules : 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300mg et 360 mg	Éthylcellulose, hypromellose, sphères de sucre, talc et citrate de triéthyle  Les capsules de gélatine contiennent : FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 3 (120 mg, 240 mg et 300 mg uniquement), FD&C vert n° 3 (180 mg, 240 mg et 360 mg uniquement), D&C jaune 10 (180 mg, 240 mg et 360 mg uniquement), gélatine, laurylsulfate de sodium et dioxyde de

		<p>titane.</p> <p>Toutes les capsules sont imprimées avec de l'encre noire qui contient : une solution d'ammoniac, de l'oxyde de fer noir, de l'hydroxyde de potassium, du propylène glycol et de la gomme laque.</p>
--	--	---

Taro-Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération prolongée USP) est offert aux concentrations suivantes.

- Les capsules Taro-Diltiazem T dosées à 120 mg sont offertes en flacons de 90. Chaque capsule composée d'un corps et d'une coiffe de couleur violet porte l'inscription « 669 » à l'encre noire sur la coiffe et le corps.
- Les capsules Taro-Diltiazem T dosées à 180 mg sont offertes en flacons de 90. Chaque capsule composée d'un corps de couleur blanche et d'une coiffe de couleur verte porte l'inscription « 670 » à l'encre noire sur la coiffe et le corps.
- Les capsules Taro-Diltiazem T dosées à 240 mg sont offertes en flacons de 90. Chaque capsule composée d'un corps de couleur verte et d'une coiffe de couleur violet porte l'inscription « 671 » à l'encre noire sur la coiffe et le corps.
- Les capsules Taro-Diltiazem T dosées à 300 mg sont offertes en flacons de 90. Chaque capsule composée d'un corps de couleur blanche et d'une coiffe de couleur violet porte l'inscription « 672 » à l'encre noire sur la coiffe et le corps.
- Les capsules Taro-Diltiazem T dosées à 360 mg sont offertes en flacons de 90. Chaque capsule composée d'un corps et d'une coiffe de couleur verte porte l'inscription « 673 » à l'encre noire sur la coiffe et le corps.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Appareil cardiovasculaire

#### **Conduction cardiaque**

Taro-Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem) prolonge les périodes réfractaires du nœud AV, sans toutefois augmenter de façon significative le temps de récupération du nœud sinusal, sauf chez les patients souffrant de la maladie du sinus. Cet effet peut, dans de rares cas, entraîner une fréquence cardiaque anormalement lente (surtout chez les patients atteints de la maladie du sinus) ou un bloc AV du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré (13 sur 3007 patients, ou 0,43 %). L'administration concomitante de diltiazem et de bêta-bloquants ou de dérivés digitaliques peut entraîner des effets additifs sur la conduction cardiaque.



## **Insuffisance cardiaque congestive**

En raison de son effet inotrope négatif in vitro et de son action sur la conduction cardiaque, le diltiazem doit s'employer avec précaution et sous étroite surveillance médicale dans les cas d'insuffisance cardiaque congestive (voir 2 [CONTRE-INDICATIONS](#)). Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients utilisant du diltiazem à des doses thérapeutiques. Les patients plus à risque semblent avoir une fonction ventriculaire gauche réduite, une bradycardie sévère ou une hypotension sévère.

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

## **Hypotension**

Étant donné que le diltiazem diminue la résistance vasculaire périphérique, les diminutions de la pression artérielle peuvent parfois entraîner une hypotension symptomatique. Chez les patients souffrant d'angine de poitrine ou d'arythmie prenant des médicaments antihypertenseurs, l'effet hypotenseur supplémentaire du diltiazem doit être pris en considération.

## **Association avec les bêta-bloquants**

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

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

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

## **Patients ayant subi un infarctus du myocarde**

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

ceux du diltiazem à libération immédiate dans l'infarctus aigu du myocarde.

## **Endocrinien/métabolisme**

### **Patients atteints de diabète**

Une surveillance attentive est nécessaire pour détecter l'apparition éventuelle d'un diabète, ou chez les patients ayant déjà le diabète (de type 1 ou de type 2) à cause de l'augmentation de la glycémie.

## **Gastro-intestinal**

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

## **Hépatique/biliaire/pancréatique**

### **Lésions hépatiques aiguës**

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

En raison de l'importance du métabolisme de Taro-Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem) par le foie, et de son excrétion par le rein et dans la bile, il est recommandé, chez les insuffisants hépatiques ou rénaux, de surveiller les paramètres de laboratoire et de procéder à l'augmentation progressive de la dose avec prudence (voir 8 [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Fonction hépatique altérée**

Le diltiazem doit être utilisé avec prudence chez les patients insuffisants hépatiques. Étant donné que le diltiazem est largement métabolisé par le foie et excrété dans la bile, la surveillance des paramètres de laboratoire de la fonction hépatique est recommandée et une titration prudente de la posologie est recommandée chez les patients présentant une fonction hépatique altérée. (Voir [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

## **Neurologique**

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

## Rénal

Lésion rénale aiguë

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

## Fonction rénale altérée

Le diltiazem doit être utilisé avec prudence chez les insuffisants rénaux. Étant donné que le diltiazem est excrété par les reins, la surveillance des paramètres de laboratoire de la fonction rénale est recommandée et une titration prudente de la posologie est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale. (Voir [8 RÉACTIONS INDÉSIRABLES](#)).

## Respiratoire

L'utilisation de diltiazem peut induire un bronchospasme, y compris une aggravation de l'asthme, en particulier chez les patients présentant une hyperactivité bronchique préexistante. Des cas ont été rapportés après augmentation de la dose. Les patients doivent être surveillés pour détecter tout signe et symptôme d'insuffisance respiratoire pendant le traitement par le diltiazem.

## Peau

Les événements dermatologiques (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) peuvent être transitoires et peuvent disparaître malgré l'utilisation continue du diltiazem. Cependant, des éruptions cutanées évoluant vers un érythème polymorphe et/ou une dermatite exfoliative ont également été rarement rapportées. Si une réaction dermatologique persiste, le médicament doit être arrêté.

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

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

#### 7.1.2 Allaitement

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

### **7.1.3 Enfants**

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

### **7.1.4 Personnes âgées**

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

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

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

### **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

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

#### **Angine**

L'innocuité des gélules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem a été évaluée chez 158 patients atteints d'angine de poitrine stable chronique traités avec des gélules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem à des doses de 120 à 360 mg par jour et chez 50 patients traités par placebo. Trente-trois pour cent des patients traités par les gélules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem ont présenté un ou plusieurs événements indésirables, contre 18 % dans le groupe placebo. L'interruption en raison des événements défavorables a été exigée dans 3 patients qui étaient sur les Capsules de la Libération prolongée d'Hydrochlorure Diltiazem 240 mgs par jour. Les événements indésirables les plus fréquents étaient les céphalées (8 %), les douleurs (4 %), les étourdissements (3 %) et les œdèmes périphériques (2 %).

Les pourcentages suivants d'effets indésirables, divisés par système, ont été signalés :

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

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

Gastro-intestinal : constipation (1,2 %), dyspepsie (1,2 %).

Autre : douleur (3,7 %), pharyngite (1,8 %), augmentation de la toux (1,2 %), goutte (1,2 %), éruption cutanée (1,2 %), hyperglycémie (1,2 %), albuminurie (1,2 %), cristallurie (1,2 %), dyspnée (0,6 %), infection (0,6 %).

## Hypertension

Une évaluation de sécurité a été effectuée dans les études contrôlées du placebo dans lesquelles 345 patients hypertendus (les Capsules de la Libération prolongée d'Hydrochlorure Diltiazem n=243 ; le placebo n=102) ont été traités avec les Capsules de la Libération prolongée d'Hydrochlorure Diltiazem aux doses jusqu'à 360 mgs par jour. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les maux de tête (13 %) ; œdème (5%); maladie gastro-intestinale (5 %) ; douleur (4%); vasodilatation (3%); asthénie (3%); étourdissements (3 %) ; et palpitations (2 %).

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

Cardiovasculaire : œdème, y compris œdème périphérique (5 %), vasodilatation, y compris hypotension, syncope et bouffées vasomotrices (3 %), palpitations (2 %) et tachycardie (1 %).

Système nerveux central : céphalées (13 %), asthénie (3 %), étourdissements (3 %), raideur de la nuque (1 %), nervosité (1 %), paresthésie (1 %).

Gastro-intestinal : maladie gastro-intestinale, y compris dyspepsie, nausées (5 %), constipation (1 %), anorexie (1 %), sécheresse de la bouche (1 %).

Autre : douleur (4 %), pharyngite (2 %), rhinite (1 %), dyspnée (1 %), réaction allergique (1 %), polyurie (1 %), éruption cutanée (1 %).

Les effets indésirables les plus fréquents chez les patients traités par placebo dans les essais mentionnés ci-dessus étaient : maux de tête (17 %), asthénie (6 %), douleur (5 %), étourdissements (4 %), œdème (3 %), maladie gastro-intestinale (2 %), palpitations (2%), pharyngite (2%), rhinite (2%), nervosité (2%), paresthésie (2%), tachycardie (2%), vasodilatation (1%), dyspnée (1%).

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

Les événements suivants ont été rapportés avec une fréquence inférieure à 1,0 %

**Insuffisances cardiaques** : angor, anomalies à l'ECG, arythmie, bloc AV (du 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> degré), bloc

de branche, extrasystoles ventriculaires, hypotension, insuffisance cardiaque congestive, palpitations, syncope, tachycardie.

**Dermatologiques** : pétéchies, photosensibilité, prurit, urticaire.

**Troubles oculaires** : amblyopie, irritation des yeux

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

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

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

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

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

**Troubles rénaux et urinaires** : nycturie, polyurie.

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

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

**Troubles vasculaires** : hypotension orthostatique.

## **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

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

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

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

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

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

**Affections gastro-intestinales** : hyperplasie gingivale

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

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

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

**Affections hépatobiliaires** : hépatite

**Troubles rénaux** : lésion / insuffisance rénale aiguë

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

**Troubles oculaires** : rétine détachée, rétinopathie

**Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : myopathie

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

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.1 Interactions médicamenteuses graves**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

- Utilisation concomitante d'une perfusion de dantrolène
- Utilisation concomitante d'ivabradine
- Utilisation concomitante de mésylate de lométapide

## 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

### Système Cytochrome P450

Comme avec tous les médicaments, il faut faire preuve de prudence lors du traitement de patients avec plusieurs médicaments. Le diltiazem subit une biotransformation principalement par l'isoenzyme CYP3A4 du système du cytochrome P450 et est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). Il a également été démontré que le diltiazem est un inhibiteur du CYP3A4 (modéré) et de la P-gp. L'administration concomitante de diltiazem avec d'autres médicaments qui suivent la même voie de biotransformation ou qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes peut entraîner une altération de la biodisponibilité du diltiazem ou de ces médicaments. Les posologies de médicaments métabolisés de manière similaire, en particulier ceux à faible index thérapeutique, et en particulier chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique, peuvent nécessiter un ajustement ou un arrêt lors du démarrage ou de l'arrêt du diltiazem administré de manière concomitante afin de maintenir des taux sanguins thérapeutiques optimaux.

## 9.3 Interactions médicament-comportement

### Alcool

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

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

Impuissance, difficultés sexuelles.

## 9.4 Interactions médicament-médicament

### Tableau 2 – Interactions médicamenteuses rapportées ou potentielles



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

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

Agent	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Anti-H2 (cimétidine, ranitidine)	EC	↑ exposition à la cimétidine, à la ranitidine	Dans une étude effectuée auprès de six volontaires sains, une élévation significative des pics plasmatiques du diltiazem ( $C_{max}$ ) (58 %) et une augmentation de son aire sous la courbe (ASC) (53 %) ont été observées après un traitement d'une semaine par la cimétidine à 1200 mg par jour, et une dose unique de diltiazem de 60 mg. La ranitidine a produit des élévations moins marquées et non significatives. Cet effet pourrait être induit par l'inhibition du cytochrome P450 hépatique, action connue de la cimétidine, car le système du cytochrome P450 est responsable du métabolisme de premier passage du diltiazem. Les patients qui reçoivent déjà du diltiazem devront être surveillés attentivement, dans le but de détecter une modification de l'effet pharmacologique lors de la mise en route ou de l'interruption du traitement par la cimétidine. Il faudra peut-être ajuster la dose du diltiazem.
Corticostéroïdes (méthylprednisolone)	T	↑ concentration plasmatique de la PgP	Inhibition du métabolisme de la méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la P-glycoprotéine par le diltiazem. Par conséquent, il faut surveiller les patients si l'on instaure un traitement par la méthylprednisolone et un ajustement posologique peut être nécessaire.
Cyclosporine	EC	↓ concentration de cyclosporine dans des populations spécifiques	Une interaction pharmacocinétique entre le diltiazem et la cyclosporine a été observée pendant des études portant sur des patients ayant reçu une transplantation rénale ou cardiaque. Une réduction de 15 à 48 % de la dose de cyclosporine a été nécessaire chez ces patients pour maintenir des concentrations de creux plasmatique de la cyclosporine semblables à celles qui avaient été observées avant l'ajout du diltiazem. Si ces produits doivent être administrés simultanément, on devra surveiller les concentrations de cyclosporine, en particulier quand on débutera, ajustera ou interrompra un traitement par le diltiazem. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques de diltiazem n'a pas été évalué.

Agent	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Dantrolène (perfusion)	EC	Effet de fibrillation ventriculaire chez les animaux observés	On a régulièrement observé une fibrillation ventriculaire létale chez les animaux lors de l'administration intraveineuse concomitante de vérapamil et de dantrolène. La combinaison d'un bloqueur des canaux calciques et du dantrolène est donc potentiellement dangereuse (voir 2 <a href="#">CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Digitaliques	EC	↑ niveau sérique de digoxine	Le diltiazem et les glucosides digitaliques peuvent avoir un effet additif en prolongeant la conduction AV. Dans des essais cliniques, l'administration simultanée de diltiazem et de digoxine a produit une augmentation des concentrations sériques de digoxine, avec prolongation de la conduction AV. Cette augmentation résulterait d'une diminution de la clairance rénale de la digoxine. Il est donc essentiel de surveiller attentivement les patients recevant un tel traitement d'association, en particulier s'ils sont atteints d'une insuffisance rénale. Dans ces cas, il peut être utile d'ajuster à la baisse la dose de la digoxine.
Inducteurs du CYP3A4 (par exemple avasimibe, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine)	T	↓ concentration plasmatique de diltiazem	Le diltiazem doit être utilisé avec prudence en association avec les inducteurs du CYP3A4 et un ajustement posologique peut être nécessaire pour maintenir l'efficacité. Par conséquent, une surveillance du traitement est nécessaire.

Agent	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Ivabradine	EC	L'utilisation en concomitance avec de l'ivabradine est contre-indiquée en raison d'un effet de diminution du rythme cardiaque du diltiazem additionnel à celui de l'ivabradine.	Des effets additifs sont causés par les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le diltiazem et l'ivabradine. Le diltiazem et l'ivabradine sont tous deux des substances qui font baisser le rythme cardiaque. De plus, le diltiazem augmente l'exposition à l'ivabradine (augmentation de 2 à 3 fois de l'ASC) en inhibant le CYP3A4. Cela pourrait entraîner une diminution exacerbée du rythme cardiaque du patient (voir 2 <a href="#">CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Lithium	T	↑ neurotoxicité du lithium	Risque accru de neurotoxicité induite par le lithium.
Mésylate de lomitapide	T	↑ ASC mésylate de lomitapide (4 à 10 fois)	La co-administration de mésylate de lomitapide avec le diltiazem est contre-indiquée (voir 2 <a href="#">CONTRE-INDICATIONS</a> ).
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 combinaison ne doit être utilisée que sous une étroite surveillance clinique et par ECG.
Phénytoïne	C	↑ concentration plasmatique de la phénytoïne	Lorsqu'il est administré en concomitance avec de la phénytoïne, le diltiazem peut faire augmenter la concentration plasmatique de la phénytoïne. Il est recommandé de surveiller la concentration plasmatique de la phénytoïne.
Rifampicine	EC	↓ concentration plasmatique du diltiazem	L'administration du diltiazem en même temps que de la rifampicine a réduit de façon marquée les concentrations plasmatiques du diltiazem ainsi que son effet thérapeutique. Les patients doivent être surveillés de près lors de l'initiation ou de l'interruption d'un traitement par la rifampicine.

Agent	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Dérivés nitrés à action brève ou prolongée	T	↑ effet vasodilatateur	On observe une augmentation des effets hypotenseurs et de la sensation de faiblesse (effets vasodilatateurs additifs) lorsque des dérivés nitrés sont administrés en concomitance avec des bloqueurs des canaux calciques. Chez les patients traités par des inhibiteurs calciques, la prescription des dérivés nitrés ne doit s'effectuer que de manière graduelle à des doses incrémentielles, à cause des effets hypotenseurs accrus.
Statines	EC	↑ exposition à la simvastatine	L'administration concomitante de diltiazem et de statines nécessite de la prudence et une surveillance médicale étroite est requise. Des cas de rhabdomyolyse et d'hépatite ont été rapportés lors de la coadministration d'atorvastatine ou de simvastatine et de diltiazem et des décès sont survenus chez des patients traités à la simvastatine. Si le diltiazem est prescrit à un patient prenant déjà une statine, on devrait considérer une réduction de la dose de la statine.  Dans une étude portant sur 10 volontaires sains traités à qui on a administré 20 mg de simvastatine après un traitement de 2 semaines avec le diltiazem à 240 mg, on a observé une augmentation significative de la Cmax moyenne (3,6 fois) et de l'ASC (5 fois) de la simvastatine.
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycine)	T	↑ concentration plasmatique de diltiazem	Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent augmenter de manière significative les concentrations plasmatiques de diltiazem. Le diltiazem doit donc être utilisé avec prudence en association avec ces agents et une surveillance du traitement est nécessaire. Un ajustement posologique approprié du diltiazem peut être nécessaire.
Théophylline	T	↑ effet antihypertenseur	Effets antihypertenseurs accrus.

Agent	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Produit de contraste pour examen d'imagerie utilisant les rayons X	T	↑ hypotension	Les effets cardiovasculaires d'un bolus intraveineux de produit de contraste ionique pour examen d'imagerie utilisant les rayons X, comme une hypotension, peuvent être accrus chez les patients traités par le diltiazem. Il faut prendre des précautions spéciales chez les patients qui reçoivent à la fois du diltiazem et un produit de contraste pour examen d'imagerie utilisant les rayons X.

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

### Autres bloqueurs de canaux calciques (vérapamil, nifédipine)

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

## 9.5 Interactions médicament-aliment

### Alcool

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

### Jus de pamplemousse

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

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

## **Multivitamines avec minéraux**

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

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

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

### **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

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

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

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

### **Hypertension**

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

### **Angine de poitrine**

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

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



## Effets hémodynamiques et électrophysiologiques

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

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

Chez l'homme, l'administration du diltiazem par voie intraveineuse en doses de 20 mg prolonge d'environ 20 % le temps de conduction AH ainsi que les périodes réfractaires fonctionnelle et effective du nœud AV. L'administration prolongée du diltiazem par voie orale à des doses pouvant atteindre 540 mg par jour a provoqué un léger allongement de l'intervalle PR. On a observé des cas de bloc AV du 2<sup>e</sup> ou du 3<sup>e</sup> degré (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Chez les patients atteints de la maladie du sinus, le diltiazem prolonge considérablement le cycle sinusal (de jusqu'à 50 % dans certains cas).

### 10.2 Pharmacodynamie

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

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

Les voies métaboliques de Taro-Diltiazem T comprennent la N-déméthylation et la O-déméthylation (réalisées par le système du cytochrome P450), la désacétylation (effectuée par les estérases plasmatiques et tissulaires), ainsi que la conjugaison (sulfoconjugaison et glycuconjugaison). Des études in vitro ont démontré que l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 est la principale enzyme intervenant dans la N-déméthylation. Le principal métabolite, le désacétyl diltiazem, est présent dans le plasma à des concentrations équivalentes à 10 à 20 % de celles de la molécule mère et son pouvoir vasodilatateur coronarien se situe entre 25 et 50 % de celui du diltiazem.

## **Chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération prolongée**

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

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

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

### **Observations in vitro**

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

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

### **Observations in vivo**

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

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

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

### **10.3 Pharmacocinétique**

#### **Hypertension artérielle**

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

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

Dans une étude multicentrique à double insu, 181 patients atteints d'une hypertension essentielle légère à modérée maîtrisée par le chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée en monothérapie ont été randomisés pour recevoir soit la même dose de chlorhydrate de diltiazem en

capsules à libération contrôlée, soit la même dose de chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération prolongée. La moyenne des moindres carrés pour la différence dans la tension artérielle diastolique au moment du creux plasmatique entre les groupes chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération prolongée et le chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée réunis a été de 0,19 mm Hg (intervalle de confiance à 90 % : -1,2 à 1,6 mm Hg). Des données fondées sur des comparaisons à doses identiques ont confirmé ce résultat.

### **Angine de poitrine**

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

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

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver à une température entre 15 °C et 30 °C. Ne pas réfrigérer. Garder à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

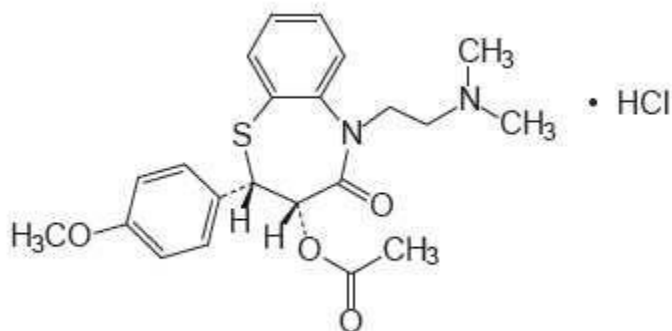
**Nom propre :** Chlorhydrate de diltiazem

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

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

**Masse moléculaire :** 450,98 g/mol

**Formule de structure :**



#### Propriétés physicochimiques

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

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

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de bioéquivalence comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée des capsules à libération prolongée de Taro-Diltiazem T à 360 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.) avec des capsules à libération prolongée de <sup>Pr</sup>Tiazac® à 360 mg (Biovail Pharmaceuticals, Division de Biovail Corporation) a été menée chez des sujets masculins adultes sains à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité des 33 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ**

Diltiazem (1 x 360 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng.h/ml)	6911,20 7271,62 (31,8)	7064,48 7491,84 (34,0)	98,0	92,2 à 104,1
ASC <sub>I</sub> (ng.h/ml)	7238,83 7649,73 (33,1)	7300,10 7749,90 (34,4)	99,3	93,6 à 105,4
C <sub>max</sub> (ng/ml)	404,35 422,69 (29,8)	373,29 390,77 (30,8)	108,4	101,2 à 116,1
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	5,00 (4,50 – 9,00)	6,50 (3,00 – 12,00)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	9,27 (26,6)	8,10 (19,0)		

<sup>1</sup> Taro-Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem) en capsules à libération prolongée dosées à 360 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)

<sup>2</sup> <sup>Pr</sup>Tiazac® (chlorhydrate de diltiazem) en capsules à libération prolongée dosées à 360 mg (Biovail Pharmaceuticals, Division de Biovail Corporation)

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (fourchette) seulement.

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

Une étude de bioéquivalence comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée des capsules à libération prolongée de Taro-Diltiazem T à 360 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.) avec des capsules à libération prolongée de <sup>Pr</sup>Tiazac® à 360 mg (Biovail Pharmaceuticals, Division de

Biovail Corporation) a été menée chez des sujets masculins adultes en bonne santé dans des conditions d'alimentation riches en graisses et en calories. Les données comparatives de biodisponibilité des 30 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ**

Diltiazem (1 x 360 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng.h/ml)	6685,40 7142,10 (36,6)	6931,74 7307,56 (32,7)	96,5	90,2 à 103,1
ASC <sub>I</sub> (ng.h/ml)	6841,21 7318,44 (37,1)	7072,73 7464,71 (33,1)	96,7	90,5 à 103,4
C <sub>max</sub> (ng/ml)	478,76 500,38 (30,1)	507,52 534,04 (35,4)	94,3	88,1 à 101,1
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	6,50 (5,50 – 6,00)	6,00 (5,00 – 7,50)		
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	7,06 (23,1)	7,14 (19,0)		

<sup>1</sup> Taro-Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem) en capsules à libération prolongée dosées à 360 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)

<sup>2</sup> PrTiazac® (chlorhydrate de diltiazem) en capsules à libération prolongée dosées à 360 mg (Biovail Pharmaceuticals, Division de Biovail Corporation)

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (fourchette) seulement.

<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Toxicité aiguë

**Tableau 3 : Toxicité aiguë**

Voie d'administration	Animal	Sexe	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	DL <sub>50</sub> Intervalle de confiance à 95 % (mg/kg)
Orale	Souris	M et F	415-700	(343-736)
	Rats		560-810	(505-1004)
s.c.	Souris	M et F	260-550	(220-672)
i.p.	Souris	M et F	187	(165-211)
	Rats	M et F	211	(155-287)
i.v.	Souris	M et F	58-61	(52-69)
	Rats		38-39	(34-44)

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

On a évalué la tolérabilité chez le lapin et le chien. Les chiens ont reçu par voie orale des doses de 12,5, 25, 50 ou 100 mg/kg. On a observé ataxie, désorientation, activité réduite, diurèse et mydriase à la dose de 25 mg/kg. À la dose de 50 mg/kg, on a aussi relevé une sédation marquée et des vomissements. À 100 mg/kg, il y a eu convulsions et l'un des deux animaux est mort. Les lapins ont reçu 100, 200, 300 et 400 mg/kg. Les principaux symptômes ont été une baisse d'activité, une respiration accélérée, le ptyalisme et l'opisthotonos. L'un des deux lapins est mort à la dose de 300 mg/kg et les deux lapins du groupe 400 mg/kg sont morts.

### **Toxicité subaiguë**

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

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

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



sur les 5 ayant reçu 50 mg/kg/jour par voie orale sont morts.

### **Toxicité chronique/Cancérogénicité**

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

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

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

### **Mutagénicité**

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

### **Toxicologie reproductive et développementale**

**Tableau 4 : Résultats chez la souris**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Doses (mg/kg)</b>	<b>Moment de l'administration pendant la gestation</b>	<b>Résultats observés dans la progéniture</b>
Orale	10, 25, 50, 100, 200, 400	Jours 7 à 12	Incidence élevée de malformations de la colonne vertébrale aux doses supérieures à 50 mg/kg.

Orale	Doses uniques de 12,5, 25, 50, 100, 200	Un des jours parmi les jours 7 à 14	Incidence significativement plus élevée de fente palatine et de malformation des membres ou du tronc quand on a administré 50 ou 100 mg/kg le jour 12. Prévalence plus élevée des malformations vertébrales quand on a administré 50 ou 100 mg/kg le jour 9.
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 dans les membres quand on a administré 50 mg/kg le jour 13. Des malformations de la colonne vertébrale, à partir du thorax jusqu'au coccyx, et des malformations dans les côtes ont été observées quand on a administré une dose de 25 mg/kg ou plus le jour 9.

**Tableau 5: Résultats chez le rat**

Voie d'administration	Doses (mg/kg)	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats observés dans la progéniture
Orale	10, 30, 100	Jours 6 à 15	Aucun effet tératogène.
Orale	Doses uniques de 300, 400, 600	Un des jours parmi les jours 9 à 14	Incidence considérable de malformations squelettiques, notamment des vertèbres et des sternèbres, quand on a administré 400 mg/kg le jour 11. Œdème généralisé, queue courte ou absente quand on a administré 600 mg/kg le jour 12.

Intrapéritonéale	0,2, 2,0, 20, 40, 80	Jours 9 à 14	Brachydactylie et hématome dans la patte avant et la queue, et mortalité élevée quand on a administré 80 mg/kg.
Intrapéritonéale	80	Jours 9 à 11	Anomalies vertébrales.
Intrapéritonéale	80	Jours 12 à 14	Brachydactylie, hématome dans la patte avant, difformités de la queue et mortalité fœtale élevée.
Intrapéritonéale	Doses uniques de 80  Doses uniques de 40	Un des jours parmi les jours 9 à 14  Un des jours parmi les jours 11 à 14	La mortalité fœtale a augmenté le jour 11, a atteint 100 % le jour 12, puis a diminué par la suite. L'administration de 80 mg/kg les jours 13 et 14 a provoqué des difformités aux membres et à la queue. L'administration de 80 mg/kg le jour 11 a provoqué des difformités de la colonne vertébrale.  Aucun effet tératogène.

**Tableau 6 : Résultats chez le lapin**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Doses (mg/kg)</b>	<b>Moment de l'administration pendant la gestation</b>	<b>Résultats observés dans la progéniture</b>
Orale	17,5, 35, 70	Jours 6 à 18	Augmentation considérable des malformations squelettiques quand on a administré 35 mg/kg.  Avortement spontané chez toutes les femelles gravides entre les jours 21 et 25 de la gestation quand on a administré 70 mg/kg.

Intrapéritonéale	6,3, 12,5, 25	Jours 7 à 16	La mortalité fœtale a beaucoup augmenté à la dose de 12,5 mg/kg et a atteint 100 % à celle de 25 mg/kg. La dose de 12,5 mg/kg a provoqué des anomalies squelettiques et des malformations externes. L'incidence n'était pas statistiquement significative en raison du nombre peu élevé de fœtus ayant survécu.
------------------	---------------	--------------	---

Dans des études de fécondité, on a administré par voie orale à des rats femelles des doses de 12,5, 25, 50 et 100 mg/kg. Dans le groupe sous 100 mg/kg, le nombre d'accouplements fructueux était moins élevé. Néanmoins, le pourcentage global de femelles gravides et le temps pré coïtal moyen étaient comparables.

Dans des études périnatales et postnatales, des rates ont reçu du diltiazem à raison de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour à partir du 14<sup>e</sup> jour de la gestation jusqu'au 21<sup>e</sup> jour dans le postpartum. Le diltiazem a été associé à une baisse du poids initial et du taux de survie des ratons. Il y a eu dystocie à la dose de 100 mg/kg/jour. Des malformations de la rétine et de la langue ont été plus fréquentes dans la progéniture des groupes recevant 30 et 100 mg/kg/jour.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PrTIAZAC® (capsules à libération prolongée, 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg), numéro de contrôle de la présentation 266363, Monographie de produit, Bausch Health, Canada Inc. (21 decembre 2022)

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT  
LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE  
MÉDICAMENT**

**PrTaro-Diltiazem T  
Chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération prolongée**

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

**Pourquoi Taro-Diltiazem T est-il utilisé?**

Taro-Diltiazem T est utilisé chez les adultes pour :

- traiter l'hypertension légère ou modérée.
- maîtriser la douleur à la poitrine qui survient le plus souvent au cours d'une activité physique ou d'un stress émotionnel (angine de poitrine chronique). Il peut être utilisé avec d'autres médicaments contre les douleurs à la poitrine lorsque ceux-ci ne procurent pas suffisamment d'amélioration. Taro-Diltiazem T est normalement utilisé chez les patients qui ont essayé d'autres médicaments pour leur douleur thoracique, mais qui n'ont pas obtenu de bienfaits, ou qui ont subi des effets secondaires néfastes.

**Comment Taro-Diltiazem T agit?**

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

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

**Quels sont les ingrédients dans Taro-Diltiazem T?**

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de diltiazem

Ingrédients non médicinaux : éthylcellulose, hypromellose, sphères de sucre, talc et citrate de triéthyle.

Les capsules de gélatine contiennent : FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 3 (120 mg, 240 mg et 300 mg uniquement), FD&C vert n° 3 (180 mg, 240 mg et 360 mg uniquement), D&C jaune 10 (180 mg, 240 mg et 360 mg uniquement), gélatine, laurylsulfate de sodium et dioxyde de titane.

Toutes les capsules sont imprimées avec de l'encre noire qui contient : une solution d'ammoniac, de l'oxyde de fer noir, de l'hydroxyde de potassium, du propylène glycol et de la gomme laque.

**Taro-Diltiazem T est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

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

**Ne prenez pas Taro-Diltiazem T si :**

- vous êtes allergique au diltiazem ou à tout autre ingrédient contenu dans Taro-Diltiazem T ou dans son contenant;
- vous présentez un trouble du rythme cardiaque en l'absence d'un stimulateur;
- votre pression artérielle est très basse (pression systolique inférieure à 90 mm Hg);
- vous avez un battement de cœur lents (moins de 40 battements/minute);
- vous avez subi une crise cardiaque et avez du liquide dans les poumons en raison d'une insuffisance cardiaque;
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous êtes une femme apte à procréer, sauf si vous ou votre professionnel de la santé avez décidé que vous devriez prendre Taro-Diltiazem T.
- vous allaitez ou prévoyez le faire;
- vous prenez les médicaments ci-dessous :
  - le dantrolène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires graves ou les fortes fièvres.
  - l'ivabradine, utilisé pour l'insuffisance cardiaque.
  - le mésylate de lomitapide, utilisé pour traiter le cholestérol sanguin élevé.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Taro-Diltiazem T, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

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

**Autres mises en garde à connaître :**

**Taro-Diltiazem T peut causer des graves effets indésirables :**

- **Problèmes rénaux :** Taro-Diltiazem T peut provoquer des problèmes rénaux, mêmes aux doses prescrites. Vous êtes plus à risque si vous souffrez d'insuffisance cardiaque, d'un rythme cardiaque très lent ou d'une très faible pression artérielle.
- **Hyperglycémie** (taux de sucre élevé dans le sang) : Taro-Diltiazem T peut affecter votre taux de sucre dans le sang. Si vous avez le diabète, surveillez de près votre taux de sucre lorsque vous prenez Taro-Diltiazem T et rapportez tout résultat inhabituel à votre professionnel de la santé.

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

**Intervention chirurgicale :** Informez tout médecin, dentiste, pharmacien ou professionnel de la santé que vous consultez, que vous prenez ce médicament. Ceci est particulièrement important si vous prévoyez de subir une intervention chirurgicale (y compris des procédures dentaires).

**Grossesse :**

- Évitez de tomber enceinte pendant que vous prenez Taro-Diltiazem T. Si vous êtes apte à procréer, vous devrez utiliser une méthode de contraception efficace pendant votre traitement. Discutez avec votre professionnel de la santé du meilleur type de contraception à utiliser pendant votre traitement par Taro-Diltiazem T.
- Si vous prenez Taro-Diltiazem T pendant votre grossesse, cela peut nuire à votre bébé. Discutez avec votre professionnel de la santé du risque que cela peut causer.
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte, arrêtez de prendre Taro-Diltiazem T et parlez à votre professionnel de la santé immédiatement

**Allaitement :** Taro-Diltiazem T se retrouve dans le lait maternel et peut nuire à votre bébé. N'allaitez pas pendant votre traitement avec Taro-Diltiazem T. Discutez avec votre professionnel de la santé la façon de nourrir votre enfant.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Les effets indésirables tels que gonflement des bras ou des jambes, rythme cardiaque irrégulier, vertiges, éruptions cutanées et mictions fréquentes peuvent se produire plus souvent. Votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose de Taro-Diltiazem T. Il surveillera votre santé pendant et après le traitement.

**Bilans de santé et analyses :**

- Pendant votre traitement par Taro-Diltiazem T, vous aurez des visites régulières avec votre professionnel de santé afin de surveiller votre état de santé. Ces visites consisteront à :
  - effectuer des analyses de sang et d'urine pour vérifier la santé de votre foie et de vos

- reins, ainsi que le taux de sucre dans votre sang;
- examiner vos poumons et vérifier si vous avez des problèmes respiratoires.
- Taro-Diltiazem T peut entraîner des résultats d'analyses sanguines anormaux. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des analyses de sang et en interprétera les résultats.

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

### **Interactions médicamenteuses graves**

#### **Ne prenez pas Taro-Diltiazem T avec :**

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

La prise de Taro-Diltiazem T avec l'un de ces médicaments peut entraîner des interactions médicamenteuses graves. Demandez à votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas sûr de prendre ces médicaments.

#### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Taro-Diltiazem T :**

- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (antifongiques) dont le nom se termine par « azole »;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques), comme la rifampine, l'érythromycine, la clarithromycine;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle (antihypertenseurs), comme les antagonistes alpha, les bêta-bloquants;
- les médicaments pour le cœur, comme l'amiodarone, la digoxine, la digitale, la flécaïnide, la nifédipine, la propafénone, la quinidine, le vérapamil;
- les médicaments utilisés pour traiter la douleur à la poitrine (angine de poitrine), comme les nitrates à action courte ou prolongée;
- les médicaments qui préviennent les crises d'épilepsie, comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne);
- les médicaments qui abaissent le taux de cholestérol dans le sang, comme les « statines »;
- les médicaments utilisés pour réduire l'acidité de l'estomac et traiter les ulcères de l'estomac ou de l'intestin, comme la cimétidine, la ranitidine;
- les médicaments utilisés pour traiter l'inflammation, comme les corticostéroïdes (y compris la méthylprednisolone);



- l'acide acétylsalicylique (AAS, ou ASPIRIN<sup>MD</sup>) ou des médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins (antiplaquettaires), comme le ticagrélor, le cilostazol, le clopidrogel, le dipyridamole, la ticlopidine, la warfarine;
- les somnifères, comme les benzodiazépines (midazolam, triazolam);
- les anesthésiques;
- la cyclosporine, utilisée pour maîtriser le système immunitaire;
- le lithium, utilisé pour traiter les troubles bipolaires;
- 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 sida;
- les produits qui contiennent du calcium, comme les multivitamines contenant des minéraux;
- les produits de contraste pour radiographie.

## Alcool

Boire de l'alcool durant le traitement par Taro-Diltiazem T peut causer une diminution de la pression artérielle et des étourdissements lorsqu'on passe de la position couchée ou assise à la position debout. Ces effets sont plus probables après la première dose et après une augmentation de la dose. Avisez votre médecin si vous avez des étourdissements, des sensations ébrieuses ou des évanouissements, si votre pression artérielle baisse ou si votre fréquence cardiaque augmente.

## Jus de pamplemousse

Boire du jus de pamplemousse durant le traitement par Taro-Diltiazem T peut causer des maux de tête, des battements cardiaques irréguliers, de l'œdème (enflure), un gain de poids inexplicable et des douleurs à la poitrine. Prévenez votre médecin si vous présentez ces symptômes. Votre médecin pourrait vous recommander d'éviter le jus de pamplemousse durant le traitement par Taro-Diltiazem T.

## Comment prendre Taro-Diltiazem T :

- Prenez Taro-Diltiazem T en suivant très exactement les directives de votre professionnel de la santé.
- Taro-Diltiazem T se prend une fois par jour, à peu près au même moment de la journée.
- Il NE FAUT PAS mâcher ou écraser les capsules de Taro-Diltiazem T.

## Dose habituelle :

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

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

### **Surdosage :**

Les symptômes de surdosage sont :

- Rythme cardiaque très lent ou irrégulier.
- Pression sanguine très basse.
- Problèmes rénaux.
- Le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait ou s'arrête soudainement de battre.

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

### **Dose oubliée :**

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

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Taro-Diltiazem T?**

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

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Réaction allergique</b> : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Pulsations cardiaques irrégulières, lentes ou rapides		√	
<b>Hypotension</b> (chute de la pression artérielle) : étourdissements, évanouissements et sensations ébrieuses. Peut se produire si vous passez de la position couchée ou assise à la position debout	√		
<b>Œdème périphérique</b> (enflure des jambes et des mains) : enflure ou gonflement des jambes, des chevilles ou des mains, sensation de lourdeur, une douleur ou une raideur	√		
<b>Infection des voies respiratoires</b> (un rhume) : écoulement nasale, gorge irritée, toux, congestion des sinus, douleurs musculaires, maux de tête, éternuements, fièvre, sensation de ne pas se sentir très bien en général		√	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Angine de poitrine</b> (douleur à la poitrine) : inconfort à l'épaule, au bras, dans le dos, dans la gorge, à la mâchoire ou les dents; douleur ou pression à la poitrine		√	

<b>Dépression</b> (baisse d'humeur qui ne se règle pas) : difficulté à dormir ou un besoin excessif de sommeil, changement d'appétit ou poids, se sentir inutile, coupable, avoir des regrets, sentiment de détresse ou de désespoir, se retirer de situations sociales, réunions familiales ou toutes autres activités avec des amis, diminution de la libido (désir sexuel) et toutes autres pensées suicidaires ou mortelles. Si vous avez un historique de dépression, votre dépression peut s'aggraver.	√		
<b>Troubles oculaires</b> : vision trouble, perte de la vision dans les yeux, augmentation de la sensibilité des yeux à la lumière, douleurs ou rougeurs aux yeux, enflure ou démangeaisons des paupières	√		
<b>Blocage cardiaque</b> (anomalie du système électrique du cœur) : vertiges, évanouissements et pulsations irrégulières			√
<b>Insuffisance cardiaque</b> : essoufflement, fatigue ou faiblesse dans les jambes, enflures dans les jambes, les chevilles et les pieds, toux, perte d'appétit, nausée, battements de cœur rapide ou irrégulier, agilité de faire de l'exercice réduite.		√	
<b>Hyperglycémie</b> (augmentation du sucre dans le sang) : augmentation de la faim et de la soif, mictions fréquentes, maux de têtes dues à la soif et la faim, vision trouble et fatigue.	√		
<b>RARE</b>			
<b>Problèmes dans les reins</b> : nausées, vomissements, fièvre, enflures dans les extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, diminution ou augmentation du débit urinaire, sang dans l'urine, éruptions cutanées, prise de poids (causée par la rétention d'eau), perte d'appétit, résultats sanguins anormaux, changement du niveau mental (étourdissements, confusion, coma).		√	

<b>Problèmes dans le foie :</b> jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs à l'estomac ou enflure, nausée, vomissements, fatigue inhabituelle.		√	
<b>Réactions cutanées graves :</b> fièvre, éruptions cutanées sévères, enflure des glandes lymphatiques, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe, ampoules ou desquamation de la peau qui pourraient débiter au niveau du contour de la bouche, du nez, des yeux ou des parties génitales et qui peuvent se propager dans d'autres parties du corps, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflements, toux sèche, douleurs à la poitrine ou inconfort, ressentir de la soif, mictions moins fréquentes, une diminution dans l'urine.			√

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

#### Déclaration des effets secondaires

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

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

ou

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

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

#### Entreposage :

- Conserver les capsules de Taro-Diltiazem T à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

Ne pas réfrigérer. Protéger de la lumière et de l'humidité.

- Éviter l'humidité excessive.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet de Taro-Diltiazem T :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant [www.taro.ca](http://www.taro.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-268-1975.

Le présent dépliant a été rédigé par Taro Pharmaceuticals Inc.  
130 East Drive, Brampton (Ontario) L6T 1C1

TARO est une marque déposée de Taro Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 10 mars 2023