

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

PrACT DILTIAZEM T

Chlorhydrate de diltiazem

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

Norme du fabricant

Agent antihypertenseur

Agent antiangineux

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 7 août 2014

Date de révision :
Le 7 septembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 275486

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

[2 CONTRE-INDICATIONS](#)

09/2023

TABLE DES MATIÈRES

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

| | |
|--|----|
| MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE | 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 | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques..... | 5 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique..... | 5 |
| 4.4 Administration..... | 6 |
| 4.5 Dose oubliée..... | 6 |
| 5 SURDOSAGE | 6 |
| 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 8 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 10 |
| 7.1 Cas particuliers | 13 |
| 7.1.1 Grossesse | 13 |
| 7.1.2 Allaitement | 13 |
| 7.1.3 Enfants | 13 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 13 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 13 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 13 |
| 8.2 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques..... | 14 |
| 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques | 15 |
| 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit | 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 | 24 |
| 9.6 Interactions médicament-plantes médicinales | 25 |
| 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire | 25 |
| 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 25 |

| | |
|---|----|
| 10.1 Mode d'action | 25 |
| 10.2 Pharmacodynamique | 27 |
| 10.3 Pharmacocinétique | 29 |
| 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT | 30 |
| 12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 30 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 31 |
| 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 31 |
| 14 ESSAIS CLINIQUES | 32 |
| 14.3 Études de biodisponibilité comparatives | 32 |
| 15 MICROBIOLOGIE | 34 |
| 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 34 |
| 17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE..... | 40 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS..... | 41 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

- **Hypertension essentielle**

ACT Diltiazem T est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle faible à modérée.

L'innocuité de l'utilisation concomitante du chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération prolongée avec d'autres antihypertenseurs n'a pas été établie.

- **Angine stable chronique**

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

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

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

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : L'ajustement de la dose de diltiazem requiert une attention particulière chez les personnes âgées (*voir [7.1.4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)*).

2 CONTRE-INDICATIONS

Le chlorhydrate de diltiazem est contre-indiqué :

- chez les patients atteints de la maladie du sinus, sauf en présence d'un stimulateur ventriculaire cardiaque;
- chez les patients présentant un bloc AV du 2^e ou du 3^e degré;
- chez les patients présentant une hypersensibilité connue au diltiazem ou à ses excipients;
- chez les patients atteints d'une hypotension grave (tension artérielle systolique inférieure à 90 mm Hg);
- chez les patients atteints d'une 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 (*voir* [7.1.1 Grossesse](#));
- durant l'allaitement;
- en cas d'utilisation concomitante d'une perfusion de dantrolène (*voir* [9.4 Interactions médicament-médicament](#));
- en cas d'utilisation concomitante d'ivabradine (*voir* [9.4 Interactions médicament-médicament](#));
- en cas d'utilisation concomitante de mésylate de lomitapide, laquelle peut causer une augmentation de la concentration de mésylate de lomitapide due à l'inhibition de la CYP3A4 (*voir* [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il n'a pas été démontré que le chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération prolongée était bioéquivalent aux autres préparations de diltiazem (*voir* [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Hypertension

Lorsqu'il est employé en monothérapie, les doses habituelles de départ sont de 180 mg à 240 mg une fois par jour, bien que certains patients puissent répondre à 120 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseur maximal est habituellement observé après environ 2 à 4 semaines de traitement; les ajustements posologiques doivent donc être planifiés en conséquence.

Une dose quotidienne maximale de 360 mg ne doit pas être dépassée.

Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des capsules ACT Diltiazem T ou des antihypertenseurs concomitants lors de leur combinaison ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation avec des bêtabloquants](#)).

Angine

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 1er degré, d'étourdissements et de bradycardie sinusale. Les doses de plus de 360 mg ne sont donc pas recommandées.

4.4 Administration

ACT Diltiazem T ne doit pas être mâché ni écrasé.

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 signalé des cas de surdose de diltiazem à des doses variant entre moins de 1 à 18 g. La plupart des cas d'issue fatale comportaient l'ingestion de médicaments multiples.

Les événements observés suite à une surdose de 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. La plupart des rapports de cas de surdose décrivaient une quelconque mesure médicale de soutien et/ou un traitement médicamenteux. La bradycardie répondait souvent d'une manière favorable à l'atropine, tout comme le faisait le bloc cardiaque, bien que la stimulation cardiaque ait aussi été utilisée souvent pour traiter le bloc cardiaque. Les liquides et les vasopresseurs ont été utilisés pour maintenir la tension artérielle et, dans des cas d'insuffisance cardiaque, on a administré des

agents inotropes. Certains patients ont également été traités par soutien ventilatoire, lavage gastrique, charbon activé et calcium intraveineux.

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

Dans le cas d'un surdosage ou d'une réponse exagérée, des mesures de soutien appropriées doivent être prises en plus du lavage gastrique. Les mesures suivantes peuvent être envisagées :

Bradycardie

Administrer de l'atropine. En l'absence de réponse au blocage vagal, administrer prudemment de l'isoprotérénol.

Bloc AV de haut degré

Traiter comme pour une bradycardie ci-dessus. Un bloc AV de haut degré fixe doit être traité par stimulation cardiaque.

Insuffisance cardiaque

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

Hypotension

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

| |
|--|
| Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région. |
|--|

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

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

Les capsules à libération prolongée ACT Diltiazem T sont offertes dans les teneurs suivantes :

120 mg : Chaque capsule de gélatine, à coiffe et à corps opaques violets, portant l'impression RXP 120 en blanc sur le corps, contenant des pastilles rondes de couleur blanc cassé contient : chlorhydrate de diltiazem 120 mg.

180 mg : Chaque capsule de gélatine, à coiffe opaque vert et à corps opaque blanc, portant l'impression RXP 180 en noir sur le corps, contenant des pastilles rondes de couleur blanc cassé contient : chlorhydrate de diltiazem 180 mg.

240 mg : Chaque capsule de gélatine, à coiffe opaque violet et à corps opaque vert, portant l'impression RXP 240 en blanc sur le corps, contenant des pastilles rondes de couleur blanc cassé contient : chlorhydrate de diltiazem 240 mg.

300 mg : Chaque capsule de gélatine, à coiffe opaque violet et à corps opaque blanc, portant l'impression RXP 300 en noir sur le corps, contenant des pastilles rondes de couleur blanc cassé contient : chlorhydrate de diltiazem 300 mg.

360 mg : Chaque capsule de gélatine, à coiffe et à corps opaques verts, portant l'impression RXP 360 en blanc sur le corps, contenant des pastilles rondes de couleur blanc cassé contient : chlorhydrate de diltiazem 360 mg.

Flacons de 100.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

Conduction cardiaque

Le chlorhydrate de diltiazem prolonge les périodes réfractaires du nœud AV sans prolonger d'une manière significative le temps de recouvrement du nœud sinusal, sauf chez les patients atteints de la maladie du sinus. Cet effet peut rarement entraîner des fréquences cardiaques anormalement lentes (particulièrement chez les patients atteints de la maladie du sinus) ou un bloc AV au deuxième ou au troisième degré (13 de 3007 patients ou 0,43 %). La prise concomitante de diltiazem avec des bêtabloquants ou la digitale peut provoquer 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 grave ou une hypotension grave.

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, peuvent être potentialisées par les inhibiteurs calciques.

Hypotension

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

Utilisation avec des bêtabloquants

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

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

Patients ayant subi un infarctus du myocarde

L'administration de diltiazem à libération immédiate à raison de 240 mg par jour débutée 3 à 15 jours après un infarctus du myocarde était associée à une augmentation des événements cardiaques chez des patients atteints de congestion pulmonaire et à aucun effet général sur la mortalité. Bien que les préparations de diltiazem à libération prolongée n'aient pas été étudiées dans l'infarctus aigu du myocarde, leur administration peut avoir des effets similaires à ceux du diltiazem à libération immédiate dans l'infarctus aigu du myocarde.

Système endocrinien et métabolisme

Patients atteints de diabète

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

Appareil digestif

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.

Fonctions hépatique, biliaire, pancréatique

Lésion hépatique aiguë

Des hausses significatives de phosphatase alcaline, CPK, LDH, AST, ALT et des symptômes compatibles avec une lésion hépatique aiguë ont été observés dans de rares cas. Ces réactions étaient réversibles à la cessation du traitement médicamenteux. Bien qu'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 chlorhydrate de diltiazem par le foie, et de son excrétion par le rein et dans la bile, il est recommandé, chez les insuffisants hépatiques ou rénaux, de surveiller les paramètres de laboratoire et de procéder à l'augmentation progressive de la dose avec prudence (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Insuffisance hépatique

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de 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 de canaux calciques, tels que le diltiazem, peuvent être associés à des changements d'humeur, incluant de la dépression (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonction rénale

Insuffisance rénale aiguë

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 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. Comme le diltiazem est excrété 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 bronchiale préexistante. Des cas ont été signalés après une augmentation de la dose. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler les signes et symptômes de détresse respiratoire durant leur traitement par le diltiazem.

Peau

Les effets d'ordre dermatologique (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) peuvent être passagers et disparaître avec la poursuite du traitement par le diltiazem. Dans certains cas, bien que peu

fréquents, l'éruption cutanée a progressé pour faire place à un érythème polymorphe ou à une érythrodermie. Si la réaction cutanée persiste, il faut cesser l'administration du médicament.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

Des malformations fœtales et des effets indésirables sur la grossesse ont été signalés chez les animaux. Dans des études à dose répétée, une forte fréquence de malformations de la colonne vertébrale était présente chez les petits de souris recevant plus que 50 mg/kg de chlorhydrate de diltiazem par voie orale.

7.1.2 Allaitement

Le diltiazem est excrété dans le lait maternel. Un rapport suggère que les concentrations dans le lait maternel peuvent se rapprocher des concentrations sériques. Si l'utilisation d'ACT Diltiazem T est jugée essentielle, on doit recourir à une autre méthode pour nourrir les bébés.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Le diltiazem doit être administré prudemment aux patients âgés (de 65 ans et plus). La fréquence de réactions indésirables est d'environ 13 % plus élevée au sein de ce groupe. 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^{er} 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 au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Angine

L'innocuité du chlorhydrate de diltiazem a été évaluée chez 158 patients atteints d'angine de poitrine stable chronique traités par chlorhydrate de diltiazem à des doses variant entre 120 et 360 mg par jour et chez 50 patients traités par placebo. Trente-trois pour cent des patients traités par chlorhydrate de diltiazem ont éprouvé un ou de plusieurs événements indésirables par rapport à 18 % des patients du groupe placebo. Une cessation attribuable à des événements indésirables a été nécessaire chez 3 patients traités par 240 mg/jour de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée. Les événements indésirables les plus fréquents étaient : céphalées (8 %), douleur (4 %), étourdissements (3 %) et œdème périphérique (2 %).

Les pourcentages suivants d'effets indésirables (classés selon les systèmes ou appareils touchés) ont été signalés :

- **Appareil cardiovasculaire** : œdème périphérique (1,8 %), palpitations (1,2 %), arythmie (1,2 %).
- **Système nerveux central** : céphalées (8,2 %), asthénie (0,6 %), étourdissements (3,1 %).
- **Appareil digestif** : constipation (1,2 %), dyspepsie (1,2 %).
- **Autres** : 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 l'innocuité a été effectuée dans le cadre d'études contrôlées par placebo chez 345 patients hypertendus (chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée n = 243; placebo n = 102) qui étaient traités par le chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération prolongée à des doses allant jusqu'à 360 mg par jour. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : céphalées (13 %), œdème (5 %), maladie gastro-intestinale (5 %), douleur (4 %), vasodilatation (3 %), asthénie (3 %), étourdissements (3 %) et palpitations (2 %).

Les pourcentages suivants d'effets indésirables (classés selon les systèmes ou appareils touchés) ont été signalés :

- **Appareil cardiovasculaire** : œdème périphérique (5 %), vasodilatation, y compris hypotension, syncope et bouffées congestives (3 %), palpitations (2 %) et tachycardie (1 %).
- **Système nerveux central** : céphalées (13 %), asthénie (3 %), étourdissements (3 %), rigidité du cou (1 %), nervosité (1 %), paresthésie (1 %).
- **Appareil digestif** : maladie gastro-intestinale, y compris dyspepsie, nausée (5 %), constipation (1 %), anorexie (1 %), bouche sèche (1 %).
- **Autres** : douleur (4 %), pharyngite (2 %), rhinite (1 %), dyspnée (1 %), réaction allergique (1 %), polyurie (1 %), éruption cutanée (1 %).

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Les événements suivants ont également été signalés avec une fréquence de moins de 1 % :

- **Troubles cardiaques** : angine, arythmie, anomalies à l'ECG, arythmie, bloc AV (du 2^e ou 3^e degré), bloc de branche, extrasystoles ventriculaires, hypotension, insuffisance cardiaque congestive, palpitations, syncope, tachycardie.
- **Troubles dermatologiques** : pétéchies, photosensibilité, prurit, urticaire.
- **Troubles oculaires** : amblyopie, irritation des yeux.
- **Troubles gastro-intestinaux** : anorexie, constipation, diarrhée, bouche sèche, dysgueusie, soif, vomissement, gain de poids.
- **Troubles généraux et réactions au point d'administration** : Malaise (signalé comme un effet indésirable courant), douleur ostéo-articulaire.

- **Examens** : élévations légères de l'AST, de l'ALT, de la LDH et de la phosphatase alcaline (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonctions hépatique, biliaire, pancréatique](#), [Utilisation avec des bêtabloquants](#)).
- **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 signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables signalés après la commercialisation du produit proviennent de déclarations non sollicitées; par conséquent, la fréquence de ces effets indésirables n'est pas connue.

Troubles sanguins et lymphatiques : thrombocytopénie, anémie hémolytique, augmentation 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 des sinus, arrêt cardiaque (asystolie)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme (y compris 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 de type 2)

Troubles 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), pustulose exanthémateuse aiguë généralisée, occasionnellement érythème desquamatif avec ou sans fièvre, réactions allergiques, alopecie, purpura

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

Troubles hépatobiliaires : hépatite

Troubles rénaux : lésion / insuffisance rénale aiguë

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : gynécomastie

Troubles oculaires : rétine détachée, rétinopathie

Troubles musculosquelettiques 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. On a également observé des événements tels que l'infarctus du myocarde qui ne peuvent pas être facilement différenciés de l'histoire naturelle de la maladie chez ces patients. Cependant, aucune relation claire de cause à effet entre ces événements et le traitement par le diltiazem n'a encore été établie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Intérazions 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 cytochrome P450

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

cytochrome P450. Le diltiazem est également un inhibiteur du CYP3A4 (modéré) et de la P-gp.

La coadministration de diltiazem et d'autres agents empruntant la même voie de biotransformation, ou qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes, peut modifier la biodisponibilité du diltiazem ou de ces agents. Les posologies de médicaments de métabolisme similaire, particulièrement ceux à faible ratio thérapeutique, et surtout chez les patients avec atteinte rénale et/ou hépatique, peuvent nécessiter un ajustement au début ou à l'arrêt du diltiazem co-administré afin de maintenir des concentrations sanguines thérapeutiques optimales.

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool

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

Troubles de la fonction et de l'identité sexuelle

Impuissance, difficultés sexuelles.

9.4 Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Interactions médicamenteuses rapportées ou potentielles

| Agents | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|--|------|--------------------|---|
| Acide acétylsalicylique ou autres anti-agrégants plaquettaires (p. ex., cilostazole, ticagrélor) | T | ↑ hémorragies | En raison d'un risque accru d'hémorragie dû à des effets potentiellement additifs sur l'agrégation plaquettaire, l'administration d'acétylsalicylates ou d'anti-agrégants plaquettaires en concomitance avec du diltiazem doit être entreprise avec prudence. |
| Alphabloquants | T | ↑ antihypertenseur | Le traitement concomitant par des alphabloquants peut produire ou aggraver l'hypotension. La combinaison du diltiazem et d'un alphabloquant ne doit être envisagée qu'en présence d'un |

| Agents | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|--|-------|--|---|
| | | | contrôle strict de la tension artérielle. |
| Amiodarone, digoxine | T | ↑ bradycardie | Il faut user de prudence lorsque ces médicaments sont combinés avec le diltiazem, en particulier chez les sujets âgés et à des doses élevées. |
| Anesthésiques | T | ↑ dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme cardiaque | La dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme du cœur, ainsi que la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques peuvent être potentialisées par les bloqueurs de canaux calciques. En cas d'administration concomitante, l'ajustement posologique des anesthésiques et des bloqueurs de canaux calciques doit s'effectuer avec prudence. |
| Benzodiazépines (midazolam, triazolam) | EC | ↑ concentration plasmatique des benzodiazépines | Le diltiazem augmente de façon significative les pics plasmatiques et la demi-vie d'élimination du triazolam et du midazolam. Il faut user de précautions spéciales (étroite surveillance médicale et/ou ajustement posologique) en prescrivant des benzodiazépines à action brève métabolisées par le CYP3A4 chez les patients prenant du diltiazem. |
| Bêtabloquants | T, EC | Effet arythmogène ↑ exposition au propranolol | L'administration concomitante de diltiazem et d'agents qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques nécessite de la prudence à cause des éventuels troubles du rythme qu'elle peut entraîner, et exige une étroite surveillance médicale et un suivi par ECG, surtout au début du traitement. Une telle association peut avoir un effet synergique sur la fréquence cardiaque et la conduction sino-auriculaire ou AV ou sur la tension artérielle (entraînant p. ex. une bradycardie prononcée, un arrêt sinusal et une insuffisance cardiaque) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il peut être nécessaire de procéder à un ajustement posologique. Une étude effectuée auprès de cinq sujets normaux a montré que le |

| Agents | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|---|------|---|---|
| | | | diltiazem augmente d'environ 50 % la biodisponibilité du propranolol. |
| Carbamazépine | EC | ↑ concentrations sériques de carbamazépine | L'administration concomitante de diltiazem et de carbamazépine a produit des élévations des taux sériques de la carbamazépine (hausse de 40 à 72 %), ce qui, dans certains cas, a entraîné une toxicité. Les patients recevant ces médicaments de façon concomitante doivent donc être surveillés afin de pouvoir détecter toute interaction médicamenteuse possible, et il peut être nécessaire de procéder à des ajustements posologiques de la carbamazépine et/ou du diltiazem. |
| Anti-H ₂ (cimétidine, ranitidine) | EC | ↑ exposition 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 orale unique de diltiazem de 60 mg. La ranitidine a produit des élévations moins marquées et non significatives. Cet effet pourrait être induit par l'inhibition du cytochrome P450 hépatique, action connue de la cimétidine, car le système du cytochrome P450 est responsable du métabolisme de premier passage du diltiazem. Les patients qui reçoivent déjà du diltiazem devront être surveillés attentivement, dans le but de détecter une modification de l'effet pharmacologique lors de la mise en route ou de l'interruption du traitement par la cimétidine. Il faudra peut-être ajuster la dose du diltiazem. |
| Corticostéroïdes (méthylprednisolone) | T | ↑ concentration plasmatique de la P-gp | Inhibition du métabolisme de la méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la P-glycoprotéine par le diltiazem. Par |

| Agents | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|------------------------|------|--|---|
| | | | 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. Il se peut qu'on doive ajuster à la baisse la dose de cyclosporine. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques de diltiazem n'a pas été évalué. |
| Dantrolène (perfusion) | EC | Effet de fibrillation ventriculaire chez les animaux observés | On a régulièrement observé une fibrillation ventriculaire létale chez les animaux lors de l'administration intraveineuse concomitante de vérapamil et de dantrolène. La combinaison d'un bloqueur des canaux calciques et du dantrolène est donc potentiellement dangereuse (<i>voir 2 CONTRE-INDICATIONS</i>). |
| Digitaliques | EC | ↑ concentrations sériques 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 |

| Agents | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|--|------|---|--|
| | | | de la clairance rénale de la digoxine. Il est donc essentiel de surveiller attentivement les patients recevant un tel traitement d'association, en particulier s'ils sont atteints d'une insuffisance rénale. Dans ces cas, il peut être utile d'ajuster à la baisse la dose de la digoxine. |
| Inducteurs du CYP3A4 (p. ex., avasimibe, carbamazépine, phénytoïne, rifampine) | T | ↓ concentration plasmatique du diltiazem | Il faut user de prudence au moment d'administrer le diltiazem conjointement avec des inducteurs du CYP3A4, et un ajustement posologique peut s'avérer nécessaire pour maintenir l'efficacité du traitement. Par conséquent, la surveillance du traitement est nécessaire. |
| Ivabradine | EC | L'utilisation en concomitance avec de l'ivabradine est contre-indiquée en raison d'un effet de diminution du rythme cardiaque du diltiazem additionnel à celui de l'ivabradine. | Des effets additifs sont causés par les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le diltiazem et l'ivabradine. Le diltiazem et l'ivabradine sont tous deux des substances qui font baisser le rythme cardiaque. De plus, le diltiazem augmente l'exposition à l'ivabradine (augmentation de 2 à 3 fois de l'ASC) en inhibant le CYP3A4. Cela pourrait entraîner une diminution exacerbée du rythme cardiaque du patient (<i>voir 2 CONTRE-INDICATIONS</i>). |
| Lithium | T | ↑ neurotoxicité du lithium | Risque accru de neurotoxicité induite par le lithium. |
| Mésylate de lomitapide | T | ↑ ASC du mésylate de lomitapide (de 4 à 10 fois) | L'administration concomitante de mésylate de lomitapide et de diltiazem est contre-indiquée (<i>voir 2 CONTRE-INDICATIONS</i>). |
| Autres agents antiarythmiques | T | ↑ effet anti-arythmique | Comme 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 |

| Agents | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|--|------|--|---|
| | | | ECG. |
| Phénytoïne | C | ↑ concentration plasmatique de la phénytoïne | Lorsqu'il est administré en concomitance avec de la phénytoïne, le diltiazem peut faire augmenter la concentration plasmatique de la phénytoïne. Il est recommandé de surveiller la concentration plasmatique de la phénytoïne. |
| Rifampicine | EC | ↓ concentration plasmatique du diltiazem | L'administration du diltiazem en même temps que de la rifampicine a réduit de façon marquée les concentrations plasmatiques du diltiazem ainsi que son effet thérapeutique. Les patients doivent être surveillés de près lors de l'initiation ou de l'interruption d'un traitement par la rifampicine. |
| Dérivés nitrés à courte ou à longue durée d'action | T | ↑ effet vasodilatateur | On observe une augmentation des effets hypotenseurs et de la sensation de faiblesse (effets vasodilatateurs additifs) lorsque des dérivés nitrés sont administrés en concomitance avec des bloqueurs des canaux calciques. 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 signalés lors de la coadministration d'atorvastatine ou de simvastatine et de diltiazem, et des décès sont survenus chez des patients traités par 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 |

| Agents | Réf. | Effet | Commentaire clinique |
|--|------|--|---|
| | | | sains ayant reçu 20 mg de simvastatine après un traitement de 2 semaines par le diltiazem à 240 mg, on a observé une augmentation significative de la C _{max} moyenne (3,6 fois) et de l'ASC (5 fois) de la simvastatine. |
| Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycine) | T | ↑ concentration plasmatique du diltiazem | Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques du diltiazem. Par conséquent, il faut user de prudence au moment d'administrer le diltiazem conjointement avec ces agents, et la surveillance du traitement est nécessaire. Un ajustement approprié de la dose de diltiazem peut s'avérer nécessaire. |
| Théophylline | T | ↑ effet antihypertenseur | Effets antihypertenseurs accrus. |
| Produit de contraste pour examen d'imagerie utilisant les rayons X | T | ↑ hypotension | Les effets cardiovasculaires d'un bolus intraveineux de produit de contraste ionique pour examen d'imagerie utilisant les rayons X, comme une hypotension, peuvent être accrus chez les patients traités par le diltiazem. Il faut prendre des précautions spéciales chez les patients qui reçoivent à la fois du diltiazem et un produit de contraste pour examen d'imagerie utilisant les rayons X. |

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

Autres bloqueurs de canaux calciques (vérapamil, nifédipine)

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Alcool

L'alcool peut avoir un effet hypotenseur. L'administration concomitante avec des agents antihypertenseurs, y compris le diltiazem, peut entraîner des effets additifs sur la tension

artérielle et l'orthostatisme. Les patients doivent être avertis que l'alcool peut potentialiser les effets hypotenseurs du diltiazem, en particulier au début du traitement et suite à une augmentation posologique. Il faut user de prudence en passant d'une position assise ou couchée à la position debout, et les patients doivent aviser leur médecin s'ils éprouvent des étourdissements, des sensations ébrieuses, une syncope, des troubles de la station debout ou de la tachycardie.

Jus de pamplemousse

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

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

Multivitamines avec minéraux

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

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales de n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

On croit que l'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments est lié à l'action cellulaire spécifique de l'inhibition sélective de l'influx transmembranaire d'ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Les processus contractiles de ces tissus dépendent du mouvement de calcium extracellulaire dans les cellules à travers des canaux ioniques

spécifiques. Le diltiazem bloque l'influx transmembranaire de calcium à travers le canal lent sans affecter dans une mesure significative l'influx transmembranaire de sodium à travers le canal rapide. Cela entraîne une réduction des ions calcium libres disponibles dans les cellules des tissus susmentionnés. Le diltiazem ne modifie pas le calcium sérique total.

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

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

Effets hémodynamiques et électrophysiologiques

Le diltiazem produit des effets antihypertenseurs en position couchée aussi bien que debout. La fréquence cardiaque au repos est habituellement légèrement réduite. Durant l'exercice dynamique, les augmentations de la tension diastolique sont inhibées tandis que la tension systolique maximale réalisable n'est habituellement pas touchée. La fréquence cardiaque à l'exercice maximum est réduite. Les études entreprises à ce jour, principalement chez les patients avec fonction ventriculaire normale, ont démontré que le débit cardiaque, la fraction d'éjection et la tension en fin de diastole du ventricule gauche n'ont pas été touchés.

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

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

10.2 Pharmacodynamique

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

Les concentrations sanguines thérapeutiques semblent être dans la fourchette de 50 à 200 ng/mL et la demi-vie d'élimination plasmatique (phase bêta) suite à l'administration d'une dose unique ou multiple est d'environ 3,5 à 6,0 heures. Les études de fixation sérique humaine *in vitro* ont révélé que 70 à 80 % du diltiazem est fixé aux protéines plasmatiques. Suite à un métabolisme hépatique intensif, seulement 2 à 4 % du médicament apparaît inchangé dans l'urine et 6 à 7 % apparaît sous forme de métabolites.

Les voies métaboliques du chlorhydrate de diltiazem comprennent la N- et O-déméthylation (par le cytochrome P450), la déacétylation (par estérases plasmatiques et tissulaires), outre la conjugaison (par sulfatation et glucuronidation). Des études *in vitro* ont démontré que le CYP 3A4 est le principal isoenzyme CYP participant à la N-déméthylation. Le principal métabolite, le désacétyl diltiazem, est présent dans le plasma à des concentrations de 10 à 20 % du médicament mère et il est 25 à 50 % aussi puissant que le diltiazem en termes de vasodilatation coronarienne.

Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem

Par rapport à un schéma thérapeutique de comprimés à libération immédiate à l'état d'équilibre, environ 93 % du médicament est absorbé depuis la préparation de chlorhydrate de diltiazem. Lorsque la capsule à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem était co-administrée avec un petit déjeuner à haute teneur en matières grasses, l'étendue de l'absorption du diltiazem n'était pas touchée; cependant, la t_{max} est survenue un peu plus tôt. La libération massive ne survient pas. La demi-vie d'élimination apparente après une administration unique ou multiple est de 4 à 9,5 heures (moyenne de 6,5 heures).

La capsule à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem démontre une pharmacocinétique non linéaire. L'augmentation de 120 à 240 mg de la dose quotidienne de capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem s'accompagne d'une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) de 2,4 fois. L'augmentation de 240 à 360 mg de la dose provoque une augmentation de 1,5 fois de l'ASC.

Dans une étude menée auprès de 14 sujets en santé, les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre du chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération prolongée ont été comparés à ceux du chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération contrôlée à raison de 240 mg/jour. Comparativement au chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée, la biodisponibilité du chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée, selon les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe (ASC), était de 124 % (IC à 90 %; de 111 à 139 %). La C_{max} relative moyenne était de 121 %.

Observations *in vitro*

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

Des études sur différents modèles expérimentaux ont confirmé l'effet inotrope négatif du diltiazem. À faibles doses ($1,1 \times 10^{-7}M$), le diltiazem a causé une réduction de la force contractile du muscle papillaire du cochon d'Inde sans aucun effet démontrable sur le potentiel d'action. Cependant, à concentrations plus élevées ($1,1 \times 10^{-5}M$), on a pu observer une diminution de la tension contractile aussi bien qu'une baisse du dp/dt maximum. Des études effectuées sur des cœurs de rats perfusés isolés ont montré que le diltiazem ($10^{-6}M$) diminue la contractilité sans affecter la durée du potentiel d'action ni le potentiel de la membrane au repos. Plusieurs modèles expérimentaux ont montré que la concentration de diltiazem nécessaire à l'obtention de la décontraction des muscles lisses et à la vasodilatation est significativement inférieure à la concentration requise pour produire un effet inotrope négatif.

Observations *in vivo*

Les expériences chez les modèles de chiens à poitrine ouverte aussi bien que fermée indiquent que le diltiazem accroît le flux sanguin coronarien et réduit la résistance vasculaire coronarienne. Le diltiazem intraveineux (100 mcg/kg) a accru de 90 % le flux sanguin coronarien avec un effet prédominant sur les grosses artères coronaires et les artères collatérales. Une augmentation du flux sanguin coronarien a également été observée suite à l'administration de diltiazem dans la région épicaudique aussi bien que sous-endocardique dans les modèles ischémiques et non ischémiques. On a également observé une baisse liée à la dose de la pression aortique moyenne et de la résistance vasculaire systémique avec une augmentation du débit systolique et du débit cardiaque. Aucun changement significatif n'a été relevé dans les déterminants de la fonction du VG tels que la tension en fin de diastole du ventricule gauche ou le dp/dt du VG.

La réduction de la tension artérielle qui est observée avec le diltiazem est attribuable à un effet vasodilatatoire direct sur les vaisseaux sanguins et elle n'est pas opérée par le blocage sympathique des alphasécepteurs, la stimulation des bêtasécepteurs ni le blocage ganglionnaire. Il a été montré que le diltiazem inhibe les réponses vasopressives provoquées par la norépinéphrine et l'angiotensine II.

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

10.3 Pharmacocinétique

Hypertension

Dans une étude à groupes parallèles, à double insu et contrôlée par placebo, 198 patients atteints d'hypertension essentielle faible à modérée ont reçu du chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée pendant 4 semaines. Les changements de la tension artérielle diastolique mesurés au point minimum (24 heures après la dose) pour le placebo, 90 mg, 180 mg et 360 mg étaient, respectivement, de -5,4, -6,3, -6,2 et -8,2 mm Hg.

Un autre essai clinique à double insu et contrôlé par placebo portant sur 56 patients atteints d'hypertension essentielle faible à modérée et traités pendant 8 semaines était basé sur un modèle d'augmentation de la dose. La tension artérielle diastolique en position couchée mesurée au point minimum après des intervalles de deux semaines de traitement à l'aide de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée était réduite de -3,7 mm Hg avec une dose de 120 mg/jour par rapport à -2,0 mm Hg avec le placebo, de -7,6 mm Hg après augmentation à 240 mg/jour par rapport à -2,3 mm Hg avec le placebo, de -8,1 mm Hg après augmentation à 360 mg/jour par rapport à -0,9 mm Hg avec le placebo.

Dans une étude multicentrique à double insu, 181 patients atteints d'hypertension essentielle légère ou modérée maîtrisée par le chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée administrées en monothérapie ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir la même dose de chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée ou de chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée. La moyenne des moindres carrés pour la différence de la tension artérielle diastolique au point minimum entre les groupes chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée et chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée regroupés était de 0,19 mm Hg (intervalle de confiance à 90 % de -1,2 à 1,6 mm Hg). Les données basées sur les mêmes comparaisons de doses soutenaient ce résultat.

Angine

Dans un essai à double insu, à groupes parallèles et contrôlé par placebo, 158 patients atteints d'angine stable chronique ont, après réglage de la dose, été traités pendant 2 semaines à leur dose d'entretien cible de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée.

Le chlorhydrate de diltiazem en capsule à libération prolongée a augmenté les temps de tolérance à l'exercice dans un protocole d'exercice de Bruce, au point minimum, 24 heures après l'administration. Les temps de tolérance à l'exercice ont augmenté de 14, 26, 41 et 33 secondes, respectivement, pour les groupes de patients traités par placebo, 120 mg,

240 mg et 360 mg/jour. Au sommet, 8 heures après l'administration, les temps de tolérance à l'exercice ont augmenté de 13, 38, 64 et 53 secondes, respectivement, pour les groupes de patients traités par placebo, 120 mg, 240 mg et 360 mg/jour.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

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

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

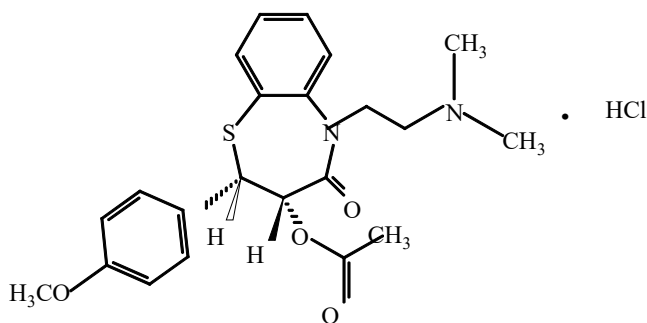
Dénomination
commune : Chlorhydrate de diltiazem

Dénomination
systématique : chimiquement, le chlorhydrate de diltiazem est 1, 5-benzothiazépin-4 (5H)-one,3-(acétyloxy)-5 [2-(diméthylamino)éthyl]-2,3-dihydro-2(4-méthoxyphényl)-, monochlorhydrate, (+)-cis.

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

Masse moléculaire : 450, 98 g/mol

Formule de structure :



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

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

14 ESSAIS CLINIQUES

Il n'existe aucune donnée d'essai clinique.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, avec double permutation et à répartition aléatoire a été menée sur une dose unique de deux types de capsules à libération prolongée — ACT Diltiazem T à 360 mg (Teva Canada Limitée) et Tiazac^{MD} à 360 mg (Crystaal, Division de Biovail Corporation) — administrée à des adultes de sexe masculin en bonne santé et à jeun. Le tableau ci-après présente une comparaison des données de biodisponibilité obtenues chez les 22 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

| Diltiazem (1 × 360 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) | | | | |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Produit à l'essai ¹ | Produit de référence ² | Rapport (%) des moyennes géométriques | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng•h/mL) | 3378,92 3566,1 (33,41) | 3333,28 3511,7(32,14) | 101,4 | 95,9 – 107,2 |
| ASC _i (ng•h/mL) | 3466,31 3663,5 (33,81) | 3470,12 3668,0 (33,21) | 99,9 | 94,5 – 105,6 |
| C _{max} (ng/mL) | 216,05 225,90 (31,27) | 193,46 204,55 (34,35) | 111,7 | 103,1 – 121,0 |
| T _{max} ³ (h) | 7,00 (1,08) | 6,00 (1,77) | | |
| T _{1/2} ³ (h) | 7,96 (21,20) | 8,97 (25,45) | | |

1. ACT Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem), capsules à libération prolongée de 360 mg (Teva Canada Limitée).
2. Tiazac^{MD} (chlorhydrate de diltiazem), capsules à libération prolongée de 360 mg (Crystaal, Division de Biovail Corporation).
3. Exprimé soit sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, avec double permutation et à répartition aléatoire a été menée sur une dose unique de deux types de capsules à libération prolongée — ACT Diltiazem T à 360 mg (Teva Canada Limitée) et Tiazac^{MD} à 360 mg (Crystaal, Division de Biovail Corporation) — administrée à des adultes de sexe masculin en bonne

santé après un repas riche en lipides et en calories. Le tableau ci-après présente une comparaison des données de biodisponibilité obtenues chez les 24 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

| Diltiazem (1 × 360 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) | | | | |
|--|--------------------------------------|---|--|---------------------------------------|
| Paramètre | Produit à l'essai¹ | Produit de référence² | Rapport (%) des moyennes géométriques | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng•h/mL) | 3833,95 3982,6 (27,99) | 3837,46 3966,1 (25,40) | 99,9 | 94,3 – 105,8 |
| ASC _i (ng•h/mL) | 3906,80 4067,6 (28,90) | 3926,32 4064,3 (26,01) | 99,5 | 94,1 – 105,3 |
| C _{max} (ng/mL) | 269,22 276,038 (21,74) | 261,791 269,098 (22,55) | 102,8 | 96,6 – 109,5 |
| T _{max} ³ (h) | - 6,00 (1,21) | - 6,00 (1,17) | | |
| T _{1/2} ³ (h) | - 7,18 (20,32) | - 7,57 (21,41) | | |

1. ACT Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem), capsules à libération prolongée de 360 mg (Teva Canada Limitée).
2. Tiazac^{MD} (chlorhydrate de diltiazem), capsules à libération prolongée de 360 mg (Crystaal, Division de Biovail Corporation).
3. Exprimé soit sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, avec double permutation et à répartition aléatoire a été menée sur des doses multiples de deux types de capsules à libération prolongée — ACT Diltiazem T à 360 mg (Teva Canada Limitée) et Tiazac^{MD} à 360 mg (Crystaal, Division de Biovail Corporation) — administrées à des adultes de sexe masculin en bonne santé et à jeun selon le schéma suivant : 1 capsule à libération prolongée de 360 mg 1 fois par jour pendant 7 jours. Le tableau ci-après présente une comparaison des données de biodisponibilité obtenues chez les 25 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

| Diltiazem (1 × 360 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) | | | | |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Produit à l'essai ¹ | Produit de référence ² | Rapport (%) des moyennes géométriques | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _{tau,ss} (ng.h/mL) | 4804,03 5123,09 (41,16) | 4790,13 5066,98 (37,70) | 100,3 | 96,4 – 104,3 |
| C _{max,ss} (ng/mL) | 344,97 372,413 (44,56) | 346,94 367,800 (37,97) | 99,4 | 92,3 – 107,1 |
| C _{min,ss} | 87,65 95,892 (49,38) | 93,26 100,325 (41,61) | 94,0 | 88,6 – 99,7 |
| T _{max} ³ (h) | 6,00 (25,73) | 5,00 (26,82) | | |
| FL ³ (%) | 128,88 (17,62) | 127,80 (24,71) | | |

1. ACT Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem), capsules à libération prolongée de 360 mg (Teva Canada Limitée).
2. Tiazac^{MD} (chlorhydrate de diltiazem), capsules à libération prolongée de 360 mg (Crystaal, Division de Biovail Corporation).
3. Exprimé soit sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Tableau 3 – Toxicité aiguë

| Voie d'administration | Animal | Sexe | DL ₅₀ mg/kg | DL ₅₀ Intervalles de confiance à 95 % (mg/kg) |
|-----------------------|--------|--------|------------------------|--|
| Orale | Souris | Met F | 415 - 700 | (343 - 736) |
| | Rats | M et F | 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) |

ACT Diltiazem T (chlorhydrate de diltiazem)

34 de 52

| | | | | |
|------|--------|--------|---------|-----------|
| i.v. | Souris | M et F | 58 - 61 | (52 - 69) |
| | Rats | M et F | 38 - 39 | (34 - 44) |

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

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

Toxicité subaiguë

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

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

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

Toxicité chronique/cancérogénicité

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

Les rats ont reçu 6,25, 25 ou 100 mg/kg/jour de diltiazem pendant 24 mois. Un groupe supplémentaire a reçu 200 mg/kg pendant 12 mois. Il a été mis fin au traitement à 23 mois chez les femelles recevant 100 mg/kg en raison de la faible survie. Les femelles présentaient

un gain pondéral supérieur à 100 et 200 mg/kg, la consommation d'aliments était accrue chez les deux sexes à ces niveaux posologiques. Les données sur le poids des organes ont révélé une augmentation significative du poids du foie pour les rats des deux sexes à qui l'on a administré 200 mg/kg. L'évaluation microscopique a révélé des signes de vacuolisation cytoplasmique hépatique liée à la dose chez des rats traités par des doses de 100 et de 200 mg/kg/jour et tués à 12 mois. Des observations similaires ont été faites à 24 mois chez des animaux témoins et traités. Aucune augmentation de la fréquence de lésions néoplasiques ou autres lésions toxiques n'a été observée chez les rats traités par diltiazem.

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

Pouvoir mutagène

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

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

Tableau 4 – Résultats chez la souris

| Voie d'administration | Doses mg/kg | Heure de l'administration pendant la gestation | Résultats chez les petits |
|-----------------------|---|--|---|
| Orale | 10, 25, 50, 100, 200, 400 | Jours 7 à 12 | Fréquence élevée de malformations de la colonne vertébrale lorsque plus de 50 mg/kg a été administré. |
| Orale | Doses uniques de 12,5, 25, 50, 100, 200 | Un des jours 7 à 14 | La fente palatine et les malformations des membres ou du tronc étaient significativement plus élevées lorsque 50 ou 100 mg/kg étaient administrés au jour 12. La plus haute prévalence de malformations vertébrales était observée à l'administration de 50 ou de 100 mg/kg au jour 9. |

| | | | |
|-------------------|---------------------------------------|---------------------|--|
| Intra-péritonéale | 0,2, 3,1, 6,3, 12,5, 25 | Jours 7 à 12 | La mortalité fœtale était grandement accrue lorsqu'une dose de 12,5 mg/kg ou plus était administrée. Aucun effet tératogène n'a été démontré. |
| Intra-péritonéale | Dose unique de 3,1, 6,3, 12,5, 25, 50 | Un des jours 5 à 16 | <p>Une brachydactylie et un hématome aux membres lors de l'administration de 50 mg/kg au jour 13.</p> <p>Des malformations de la colonne vertébrale du niveau thoracique au niveau coccygien et des malformations des côtes ont été observées lorsqu'une dose de 25 mg/kg ou plus était administrée au jour 9.</p> |

Tableau 5 – Résultats chez le rat

| Voie d'administration | Doses mg/kg | Heure 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 9 à 14 | Fréquence significative de malformations squelettiques touchant les vertèbres et les sternèbres lors de l'administration de 400 mg/kg au jour 11. Un œdème général, une queue courte ou absente ont été observés lors de l'administration de 600 mg/kg au jour 12. |
| Intra-péritonéale | 0,2, 2,0, 20, 40, 80 | Jours 9 à 14 | Une brachydactylie et un hématome de la patte avant et de la queue ainsi qu'un taux élevé de mortalité fœtale ont été observés lors de l'administration de 80 mg/kg. |
| Intra-péritonéale | 80 | Jours 9 à 11 | Anomalies vertébrales. |
| Intra-péritonéale | 80 | Jours 12 à 14 | Brachydactylie, hématome de la patte avant et difformités de la queue ainsi que taux élevé de mortalité fœtale. |
| Intra-péritonéale | Doses uniques de 80 Doses uniques de 40 | Un des jours 9 à 14 Un des jours 11 à 14 | La mortalité fœtale a augmenté au jour 11, a atteint 100 % au jour 12 et a diminué par la suite. L'administration de la dose de 80 mg/kg aux jours 13 et 14 a provoqué des difformités des membres et de la queue. L'administration de la dose de 80 mg/kg au jour 11 a provoqué des difformités de la colonne vertébrale. Aucun effet tératogène. |

Tableau 6 – Résultats chez le lapin

| Voie d'administration | Doses mg/kg | Heure de l'administration pendant la gestation | Résultats observés dans la progéniture |
|-----------------------|---------------|--|--|
| Orale | 17,5, 35, 70 | Jours 6 à 18 | L'administration de 35 mg/kg a produit une augmentation significative des malformations squelettiques. Toutes les mères enceintes ont avorté entre les jours 21 et 25 de la gestation lors de l'administration de 70 mg/kg. |
| Intra-péritonéale | 6,3, 12,5, 25 | Jours 7 à 16 | La mortalité fœtale a considérablement augmenté à 12,5 mg/kg et atteint 100 % à 25 mg/kg. L'administration de 12,5 mg/kg a provoqué des défauts du squelette et des malformations externes. Leur fréquence n'était pas statistiquement significative en raison du faible nombre 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. On a observé, au sein du groupe de 100 mg/kg, une réduction du nombre montrant un accouplement positif. Cependant, les taux globaux de grossesse et le temps moyen précoïtal étaient comparables.

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

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. PrTIAZAC^{MD}, 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 décembre 2022.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

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

PrACT Diltiazem T

Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem, norme du fabricant

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **ACT Diltiazem T**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **ACT Diltiazem T**.

À quoi ACT Diltiazem T sert-il?

ACT Diltiazem T est utilisé chez l'adulte pour :

- traiter l'hypertension légère ou modérée;
- soulager la douleur à la poitrine qui est le plus souvent causée par une activité physique ou un stress émotionnel (angine stable chronique). ACT Diltiazem T peut être utilisé avec d'autres médicaments contre les douleurs à la poitrine lorsque ceux-ci ne procurent pas suffisamment d'amélioration. Normalement, ACT Diltiazem T est utilisé chez un patient quand les autres traitements antiangineux ont été inefficaces ou ont causé des effets indésirables.

Comment ACT DILTIAZEM T agit-il?

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

- ACT Diltiazem T dilate les artères, ce qui permet au sang de circuler plus librement dans les vaisseaux. Cela aide à abaisser la pression artérielle.
- ACT 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 d'ACT DILTIAZEM T?

Ingrédient médicinal : Chlorhydrate de diltiazem

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

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

ACT Diltiazem T est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

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

Vous ne devez pas prendre ACT Diltiazem T si :

- vous êtes allergique au diltiazem ou à un tout autre ingrédient d'ACT Diltiazem T ou de son contenant;
- vous présentez un trouble du rythme cardiaque et ne portez pas de stimulateur cardiaque;
- votre pression artérielle est très basse (pression systolique < 90 mm Hg);
- votre rythme cardiaque est très lent (moins de 40 battements/minute);
- vous avez eu 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 et votre professionnel de la santé avez décidé que vous devriez prendre ACT Diltiazem T;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - du dantrolène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires graves ou les fortes fièvres;
 - de l'ivabradine, utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque;
 - du mésylate de lomitapide, utilisé pour abaisser le taux de cholestérol sanguin.

Avant de prendre ACT Diltiazem T, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez une maladie cardiaque, hépatique ou rénale;
- vous avez récemment eu une crise cardiaque;
- vous faites de l'hyperglycémie ou du diabète;
- vous êtes à risque de développer une obstruction intestinale;
- vous avez 65 ans ou plus;
- vous avez des antécédents d'insuffisance cardiaque, êtes nouvellement essoufflé, ou avez un rythme cardiaque lent ou une pression artérielle basse; des cas de lésions rénales chez des patients ayant de tels problèmes de santé ont été signalés;
- Vous avez des antécédents d'asthme ou d'autres problèmes respiratoires. ACT Diltiazem T peut empirer vos symptômes lorsqu'on augmente la dose.

Autres mises en garde pertinentes

ACT Diltiazem T peut causer des effets secondaires graves, notamment :

- **Problèmes rénaux** : ACT Diltiazem T peut causer des problèmes rénaux, même aux doses prescrites. Votre risque est élevé si vous présentez une insuffisance cardiaque, un rythme cardiaque très lent ou une très faible pression artérielle.

- **Hyperglycémie** (taux de sucre élevé dans le sang) : ACT Diltiazem T peut modifier le taux de sucre dans votre sang. Si vous êtes atteint de diabète, surveillez de près votre glycémie lorsque vous prenez ACT Diltiazem T et signalez tout résultat inhabituel à votre professionnel de la santé.

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour de plus amples renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Intervention chirurgicale : Si vous devez consulter un médecin, un dentiste, un pharmacien ou un autre professionnel de la santé, dites-lui que vous prenez ce médicament, surtout si vous prévoyez subir une chirurgie (y compris une chirurgie dentaire).

Grossesse :

- Évitez de tomber enceinte pendant que vous prenez ACT Diltiazem T. Si vous êtes apte à devenir enceinte, vous devez employer un moyen de contraception efficace durant votre traitement. Voyez avec votre professionnel de la santé quelles sont les meilleures méthodes de contraception à utiliser durant un traitement par ACT Diltiazem T.
- Si vous prenez ACT Diltiazem T pendant votre grossesse, cela peut faire du tort à l'enfant à naître. Votre professionnel de la santé discutera de ce risque avec vous.
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte, arrêtez de prendre ACT Diltiazem T et informez-en votre professionnel de la santé **immédiatement**.

Allaitement : ACT Diltiazem T passe dans le lait maternel et peut nuire à votre bébé. Discutez avec votre professionnel de la santé d'autres façons de nourrir votre enfant durant votre traitement.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les effets secondaires tels que l'enflure des bras et des pieds, le rythme cardiaque irrégulier, les étourdissements, l'éruption cutanée et les envies fréquentes d'uriner peuvent se produire plus souvent. Il est possible que votre professionnel de la santé modifie votre dose ACT Diltiazem T. Il surveillera votre état de santé durant et après le traitement.

Bilan de santé et tests :

- Vous aurez des rendez-vous réguliers avec votre professionnel de la santé pendant votre traitement par ACT Diltiazem T, qui pourra ainsi surveiller votre état de santé.
 - Il vous prescrira des analyses de sang et d'urine pour vérifier le fonctionnement de votre foie et de vos reins, ainsi que le taux de sucre dans votre sang;
 - Il examinera vos poumons et vérifiera si vous avez de la difficulté à respirer.
- ACT Diltiazem T peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera quand les tests seront effectués et en interprétera les résultats.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas ACT Diltiazem T avec :

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

Prendre ACT Diltiazem T en même temps que ces médicaments peut causer des interactions médicamenteuses graves. En cas de doute, parlez-en à votre professionnel de la santé.

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

- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques dont le nom se termine par « azole »;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, comme la rifampine, l'érythromycine, la clarithromycine;
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (haute pression), comme les antagonistes du TNF et les bêtabloquants;
- 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 les douleurs à la poitrine (angine), comme les dérivés nitrés à courte ou à longue durée d'action;
- les médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives, comme la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne;
- les médicaments utilisés pour abaisser le cholestérol sanguin, comme les « statines »;
- les médicaments utilisés pour réduire la production d'acide dans l'estomac et traiter les ulcères dans l'estomac ou les intestins, comme la cimétidine et la ranitidine;
- les médicaments utilisés pour traiter l'inflammation, comme les corticostéroïdes (y compris la méthylprednisolone);
- l'acide acétylsalicylique (AAS ou aspirine) ou les médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins comme : le ticagrelor, le cilostazol, le clopidogrel, le dipyridamole, la ticlopidine et la warfarine;
- les somnifères, comme les benzodiazépines (midazolam, triazolam);
- les anesthésiques;

- la cyclosporine, qui est utilisée pour supprimer le système immunitaire;
- le lithium, qui est utilisé pour traiter le trouble bipolaire;
- l'imipramine, qui est utilisée pour traiter la dépression;
- la théophylline, qui est utilisée pour traiter l'asthme et d'autres maladies pulmonaires;
- la terfenadine, qui est utilisée pour traiter les allergies;
- le ritonavir, qui est utilisé pour traiter l'infection par le VIH/le sida;
- les produits contenant du calcium, comme les multivitamines renfermant des minéraux;
- les agents de contraste pour examen d'imagerie utilisant les rayons X.

Alcool

La consommation d'alcool pendant le traitement par ACT 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 se produisent surtout après la première dose et après une augmentation de la dose. Avisez votre médecin si vous avez des étourdissements, des sensations de tête légère ou des évanouissements, si votre pression artérielle baisse ou si votre fréquence cardiaque augmente.

Jus de pamplemousse

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

Utilisation d'ACT Diltiazem T

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

Dose habituelle

Hypertension : La dose de départ habituelle se situe entre 180 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) : Votre médecin déterminera la meilleure dose pour vous. La dose de départ habituelle se situe entre 120 et 180 mg une fois par jour. La 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;

- tension artérielle très basse;
- problèmes rénaux;
- le cœur ne pompe pas le sang efficacement ou arrête soudainement de battre.

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée d'ACT Diltiazem T, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez manqué une dose, prenez-la dès que possible. S'il est presque le temps de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante selon l'horaire habituel. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Effets secondaires possibles d'ACT Diltiazem T

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles d'ACT Diltiazem T. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- maux de tête, étourdissements, malaises;
- nausées (envie de vomir);
- bouffées vasomotrices (rougeur du visage) ou sensations de chaleur;
- éruption cutanée;
- enflure temporaire;
- fatigue ou faiblesse inhabituelle;
- estomac dérangé ou indigestion.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence |
| | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| FRÉQUENT | | | |
| Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, | | | ✓ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence |
| | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| difficulté à avaler ou à respirer | | | |
| Battements cardiaques irréguliers, lents ou rapides | | ✓ | |
| Hypotension (basse pression) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (pouvant survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout) | ✓ | | |
| Œdème périphérique (enflure des jambes et des mains) : jambes, chevilles ou mains gonflées ou bouffies, sensation de lourdeur, de courbatures ou de raideur | ✓ | | |
| Infection des voies respiratoires (rhume) : Écoulement nasal ou congestion nasale, gorge irritée, toux, congestion des sinus, courbatures, maux de tête, éternuements, fièvre, sensation de malaise général | | ✓ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence |
| | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| PEU FRÉQUENT | | | |
| Angine (douleur à la poitrine) : gêne dans l'épaule, le bras, le dos, la gorge, la mâchoire ou les dents; douleur ou pression dans la poitrine | | ✓ | |
| Dépression : (tristesse persistante) : difficulté à dormir ou dormir exagérément, changement de l'appétit ou du poids, sentiment de dévalorisation ou de culpabilité, regrets, détresse ou désespoir, retrait des situations sociales et familiales, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (pulsion sexuelle), pensées morbides ou suicidaires. Si vous avez des antécédents de dépression, votre dépression peut s'aggraver | ✓ | | |
| Troubles oculaires : vision trouble, baisse de la vision, sensibilité accrue des yeux à la lumière, douleur ou rougeur aux yeux, | ✓ | | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence |
| | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| enflure ou démangeaison des paupières | | | |
| Blocage cardiaque (anomalie du système électrique du cœur) : sensation de tête légère, évanouissements, battements cardiaques irréguliers | | | ✓ |
| Insuffisance cardiaque : essoufflement, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, toux, manque d'appétit, nausées, battements cardiaques rapides ou irréguliers, diminution de la résistance à l'effort | | ✓ | |
| Hyperglycémie (taux de sucre élevé) : soif et faim accrues, besoin fréquent d'uriner, maux de tête, vision trouble, fatigue | ✓ | | |
| RARE | | | |
| Problèmes aux reins : nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine | | ✓ | |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence |
| | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| 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, altérations des fonctions mentales (étourdissements, confusion, coma) | | | |
| Problèmes au foie : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs à l'estomac ou enflure, nausée, vomissements, fatigue inhabituelle | | ✓ | |
| Réactions cutanées graves : fièvre, éruptions cutanées graves, enflure des glandes lymphatiques, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe, ampoules ou desquamation de la peau qui peuvent d'abord apparaître dans la bouche et autour des lèvres, du nez, des yeux ou des parties génitales, puis s'étendre à d'autres | | | ✓ |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence |
| | Dans les cas graves seulement | Dans tous les cas | |
| parties du corps, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne à la poitrine, soif, besoin d'uriner moins fréquent, réduction de la quantité d'urine produite | | | |

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

Conservation

Conservez les capsules ACT Diltiazem T entre 15 °C et 30 °C, dans un contenant étanche et à l'abri de la lumière. Gardez ce médicament hors la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-DILTIAZEM T :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

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

Dernière révision : 7 septembre 2023