

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **PrM-DILTIAZEM CD**

Capsules à libération contrôlée de chlorhydrate de diltiazem (une fois par jour), USP

120 mg, 180 mg, 240mg et 300 mg

Agent antihypertenseur / agent antiangineux

Mantra Pharma Inc.  
1000 rue Du Lux, Suite 201  
Brossard, Quebec  
J4Y 0E3

Date de l'autorisation initiale :  
11 mars 2024

Numéro de contrôle : 283310

## MONOGRAPHIE DU PRODUIT

### PrM-DILTIAZEM CD

Capsules à libération contrôlée de chlorhydrate de diltiazem, USP (deux fois par jour)  
120 mg, 180 mg, 240 mg et 300 mg

#### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les capsules de M-DILTIAZEM CD sont une formulation de chlorhydrate de diltiazem, inhibiteur de l'afflux d'ions calciques (bloqueur d'entrée de calcium ou antagoniste des ions calciques).

#### Mécanisme d'action

L'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments serait lié à leur action cellulaire spécifique d'inhibition sélective de l'afflux transmembranaire d'ions calciques dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Les processus contractiles de ces tissus dépendent du mouvement du calcium extracellulaire dans les cellules par des canaux ioniques spécifiques. Le diltiazem bloque l'afflux transmembranaire de calcium par le canal lent sans affecter à un degré significatif l'afflux transmembranaire de sodium par le canal rapide. Il en résulte une réduction des ions calcium libres disponibles dans les cellules des tissus ci-dessus. Le diltiazem ne modifie pas le calcium sérique total.

**Angine :** Le mécanisme précis par lequel le diltiazem soulage l'angine de poitrine n'a pas été entièrement déterminé, mais on croit qu'il est largement provoqué par son action vasodilatatrice.

En présence d'angine de poitrine attribuable à un spasme coronaire, le diltiazem augmente l'apport d'oxygène myocardique en dilatant à la fois les grandes et les petites artères coronaires et en inhibant les spasmes coronaires à des niveaux de médicaments qui causent peu d'effet inotrope négatif. Les augmentations résultantes du débit sanguin coronaire sont accompagnées d'une diminution de la pression artérielle systémique et d'une diminution de la résistance périphérique.

Dans le cas de l'angor d'effort, il semble que l'action du diltiazem est liée à la réduction de la demande d'oxygène myocardique. Cela est probablement dû à une diminution de la pression artérielle provoquée par la réduction de la résistance périphérique et de la fréquence cardiaque.

**Hypertension :** L'effet antihypertenseur du diltiazem serait principalement dû à son action vasodilatatrice sur les vaisseaux sanguins périphériques, avec une diminution de la résistance vasculaire périphérique.

#### Effets hémodynamiques et électrophysiologiques

Le diltiazem produit des effets antihypertenseurs en position couchée et debout. La fréquence cardiaque au repos est généralement légèrement réduite. Pendant l'exercice dynamique, les augmentations de pression diastolique sont inhibées alors que la pression systolique maximale possible n'est généralement pas affectée. La fréquence cardiaque à l'exercice maximal est réduite.

Des études effectuées à ce jour, principalement chez des patients ayant une fonction ventriculaire normale, ont montré que le débit cardiaque, la fraction d'éjection et la pression ventriculaire gauche télédiastolique n'ont pas été affectés.

Le traitement prolongé avec le diltiazem ne produit aucun changement, ou une diminution, dans les catécholamines plasmatiques circulantes. Cependant, aucune augmentation de l'activité de l'axe rénine- angiotensine-aldostérone n'a été observée. Le diltiazem inhibe les effets rénaux et périphériques de l'angiotensine II.

Chez l'homme, l'administration du diltiazem par voie intraveineuse en doses de 20 mg prolonge d'environ 20 % le temps de conduction AH ainsi que les périodes réfractaires fonctionnelle et effective du nœud AV. L'administration orale prolongée de diltiazem à des doses allant jusqu'à 540 mg par jour a entraîné de petites augmentations de l'intervalle PR. On a observé des cas de bloc AV du 2e ou du 3e degré (voir [MISES EN GARDE](#)). Chez les patients atteints du syndrome du sinus malade, le diltiazem prolonge significativement la longueur du cycle du sinus (jusqu'à 50% dans certains cas).

### **Pharmacocinétique**

Le diltiazem est bien absorbé par le tractus gastro-intestinal et est soumis à un effet de premier passage important donnant une biodisponibilité absolue (par rapport au dosage intraveineux) d'environ 40%. Les concentrations sanguines thérapeutiques semblent être de l'ordre de 50 à 200 ng/mL et la demi-vie d'élimination du plasma (phase bêta) après administration de médicaments simples ou multiples est d'environ 3,5 à 6,0 heures. Des études de fixation du sérum humain *in vitro* ont révélé que 70 à 80% du diltiazem est lié aux protéines plasmatiques. Le diltiazem subit un métabolisme hépatique étendu dans lequel seulement 2 à 4% du médicament semble inchangé dans l'urine et 6 à 7% apparaît comme métabolites. Les voies métaboliques du diltiazem comprennent la N-et la O-déméthylation (via le cytochrome P 450), la désacétylation (via le plasma et le estérases tissulaire), en plus de la conjugaison (par sulfatation et glucuronidation). Des études *in vitro* ont démontré que le CYP 3A4 est la principale isoenzyme CYP impliquée dans la N-déméthylation. Le principal métabolite, desacetyl Diltiazem, est présent dans le plasma à des concentrations de 10 à 20% de la drogue mère et est de 25 à 50% aussi puissant que le diltiazem en termes de vasodilatation coronaire.

Le diltiazem est considéré comme un inhibiteur modéré du CYP3A4, augmentant l'exposition de la midazolam orale, un substrat sélectif du CYP3A4, par 3,8 fois. Dans une étude *in vitro*, le diltiazem était à la fois un substrat et un inhibiteur du transporteur de l'efflux, la P-glycoprotéine (P-gP). La co- administration du diltiazem avec le substrat de la sonde P-gP, la digoxine, a augmenté les concentrations plasmatiques et l'exposition de la digoxine d'environ 20% et de 40%, respectivement.

On peut déceler la présence du médicament dans le plasma 30 à 60 minutes après l'administration de doses orales uniques de 30 à 120 mg de comprimés à libération immédiate de diltiazem, et la concentration plasmatique maximale est atteinte 2 à 4 heures après l'administration du médicament. L'accumulation du diltiazem n'est pas linéaire lorsque le diltiazem en comprimés est administré à l'état d'équilibre chez des sujets sains. Une dose quotidienne de 240 mg (60 mg de QID) a donné des concentrations plasmatiques 2,3 fois plus élevées qu'une dose quotidienne de 120 mg (30 mg de qid) et une dose quotidienne de 360 mg (90 mg QID) avait des niveaux 1,7 fois supérieurs à la dose quotidienne de 240 mg.

**Capsules à libération contrôlée de chlorhydrate de diltiazem:** Plus de 95% du médicament est absorbé à partir de la formulation à libération contrôlée (CD) de chlorhydrate de diltiazem. Une seule dose de 360 mg de la capsule entraîne des concentrations plasmatiques détectables dans les 2 heures et des concentrations plasmatiques maximales entre 10 et 14 heures. Lorsque le

chlorhydrate de Diltiazem CD a été pris avec un petit déjeuner à teneur élevée en matières grasses, l'étendue de l'absorption du diltiazem n'a pas été affectée mais a été retardée. La dose-dumping ne se produit pas. La demi-vie apparente d'élimination après dosage simple ou multiple est de 5 à 8 heures. On a observé une pharmacocinétique non linéaire, comme celle observée avec les comprimés de chlorhydrate de Diltiazem. Quand la dose quotidienne de capsules chlorhydrate de diltiazem passe de 120 mg à 240 mg, l'aire sous la courbe (ASC) est 2,7 fois plus élevée. Lorsque la dose est augmentée de 240 mg à 360 mg, il y a une augmentation d'ASC de 1,6 fois.

Une étude qui a comparé les patients ayant une fonction hépatique normale à des patients atteints de cirrhose hépatique a noté une augmentation de la demi-vie et une augmentation de 69% de la biodisponibilité chez les patients souffrant de déficience hépatique. Une étude à dose unique chez des patients souffrant d'une déficience sévère de la fonction rénale n'a montré aucune différence dans la demi-vie du diltiazem par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (voir [PRÉCAUTIONS](#) et [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **Biodisponibilité comparative**

Une étude comparative de biodisponibilité à double insu, randomisée, à double sens, à dose unique et croisée de M-DILTIAZEM CD 300 mg, capsules à libération contrôlée (Mantra Pharma Inc.) et de <sup>Pt</sup>Apo-Diltiaz<sup>®</sup> CD 300 mg, capsules à libération contrôlée (Apotex Inc.), a été menée chez des sujets mâles adultes en bonne santé, à jeun. Les données de biodisponibilité comparées des 42 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentés dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES**

Diltiazem (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Essai <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90% (%)
AUC <sub>T</sub> (ng·hr/mL)	4467,68 4743,15 (34,70)	4333,50 4662,82 (35,44)	103,1	96,3 - 110,3
AUC <sub>I</sub> (ng·hr/mL)	4551,77 4825,66 (34,21)	4422,91 4747,58 (34,92)	102,9	96,3 - 110,0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	195,24 206,63 (36,09)	199,81 210,71 (34,58)	97,7	92,3 - 103,5
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (hr)	13,00 (2,00 - 20,00)	13,00 (4,00 - 24,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (hr)	8,13 (17,75)	8,40 (20,27)		

<sup>1</sup>M-DILTIAZEM CD (capsules à libération contrôlée de chlorhydrate de diltiazem), 300 mg (Mantra Pharma Inc.)

<sup>2Pt</sup>Apo-Diltiaz<sup>®</sup> CD (capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée), 300 mg (Apotex Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé comme la médiane (fourchette) seulement

<sup>4</sup> Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement

Une étude comparative de biodisponibilité à double insu, randomisée, à double sens, à dose unique et croisée de M-DILTIAZEM CD 300 mg, capsules à libération contrôlée (Mantra Pharma Inc.) et de <sup>Pr</sup>Apo-Diltiaz<sup>®</sup> CD 300 mg, capsules à libération contrôlée (Apotex Inc.), a été menée chez des sujets mâles adultes en bonne santé suivant des repas riches en graisses et en calories. Les données de biodisponibilité comparée des 43 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentés dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES**

Diltiazem (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Essai <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90% (%)
AUC <sub>T</sub> (ng·hr/mL)	4740,71 4964,18 (32,30)	4961,58 5242,38 (33,20)	95,5	90,0 - 101,4
AUC <sub>I</sub> (ng·hr/mL)	4832,35 5052,40 (31,93)	5063,74 5342,19 (32,72)	95,4	90,1 - 101,1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	207,58 212,91 (26,39)	214,95 224,31 (33,08)	96,6	91,1 - 102,4
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (hr)	8,00 (3,00 - 26,02)	10,00 (5,00 - 24,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (hr)	8,56 (21,12)	8,44 (20,84)		

<sup>1</sup>M-DILTIAZEM CD (capsules à libération contrôlée de chlorhydrate de diltiazem), 300 mg (Mantra Pharma Inc.)

<sup>2Pr</sup>Apo-Diltiaz<sup>®</sup> CD (capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée), 300 mg (Apotex Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé comme la médiane (fourchette) seulement

<sup>4</sup> Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%) seulement

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée, menées dans des conditions où les patients n'étaient pas à jeun, a été réalisée sur des volontaires masculins en bonne santé. Les résultats obtenus auprès de 15 volontaires qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. Le taux et l'ampleur de l'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après l'administration orale d'une dose unique (1 x 300 mg capsule à libération surveillée) d'APO-DILTIAZ CD (chlorhydrate de diltiazem) à 300 mg (Apotex Inc.) et Cardizem<sup>®</sup> CD (chlorhydrate de diltiazem) à 300mg en capsules à libération contrôlée (Nordic Laboratories, Inc.).

Diltiazem (1 x 300 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Essai*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%) #	Intervalle de confiance de 90% (%) #
AUC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	2428 2787 (59)	2517 3001 (65)	96,4	83,6 – 111,1
AUC <sub>x</sub> (ng•h/mL)	1874 2121 (56)	1722 1998 (59)	108,4	92,7 – 126,7
AUC <sub>1</sub> (ng•h/mL)	2487 2856 (59)	2602 3097 (65)	95,6	83,2 – 109,8
C <sub>max</sub> (ng/mL)	136 155 (53)	122 141 (58)	110,8	93,6 – 131,3
T <sub>max</sub> § (h)	8,40 (49)	16,0 (50)		
t <sub>1/2</sub> § (h)	4,77 (28)	5,21 (28)		
* APO- DILTIAZ CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg Capsules à libération contrôlée (Apotex Inc.) † Cardizem® CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg de capsules à libération contrôlée (Nordic Laboratories, Inc.) ont été achetés au Canada. § Exprimée comme moyen arithmétique (CV%) seulement. # Basé sur les moindres carrés signifie.				

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée, a été réalisée chez des volontaires sains de sexe masculin et à jeun. Les résultats obtenus auprès de 16 volontaires qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. Le taux et l'ampleur de l'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après une dose orale unique (1 x 300 mg capsule à libération contrôlée) d'APO-DILTIAZ CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg capsules à libération contrôlée (Apotex Inc.) et Cardizem® CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg capsules à libération contrôlée (Nordic Laboratories, Inc.).

Diltiazem (1 x 300 mg) De données mesurées moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Essai*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%) #	Intervalle de confiance de 90% (%) #
AUC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	2037 2133 (30)	2026 2192 (38)	100,5	87,9 – 114,8
AUC <sub>x</sub> (ng•h/mL)	1616 1697 (31)	1530 1659 (40)	105,6	92,3 – 120,8
AUC <sub>1</sub> (ng•h/mL)	2067 2158 (29)	2059 2226 (39)	101,1	88,1 – 116,0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	107 112 (29)	118 127 (39)	90,8	80,3 – 102,7
T <sub>max</sub> § (h)	10,6 (57)	11,2 (52)		
t <sub>1/2</sub> § (h)	5,58 (21)	6,05 (22)		
* APO-DILTIAZ CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg capsules à libération contrôlée (Apotex Inc.) † Cardizem CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg capsules à libération contrôlée (Nordic laboratories, Inc.) ont été achetés au Canada. § Exprimée comme moyen arithmétique (CV%) seulement. # Basé sur les moindres carrés signifie.				

Une étude de biodisponibilité croisée randomisée, bidirectionnelle, à doses multiples et croisée, a été réalisée sur des volontaires sains de sexe masculin et à jeun. Les résultats obtenus auprès de 16 volontaires qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. Le taux et l'étendue de l'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après plusieurs doses orales (1 x 300 mg de capsules à libération contrôlée administrées une fois par jour pendant 7 jours) d'APO-DILTIAZ CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg capsules à libération contrôlée (Apotex Inc.) et Cardizem® CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg capsules à libération contrôlée (Nordic Laboratories, Inc.)

Diltiazem (1 x 300 mg une fois par jour pendant 7 jours) à partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Essai*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%) #	Intervalle de confiance de 90% (%) #
AUC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	3121 3345 (38)	3100 3307 (36)	100,7	91,9 – 110,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	206 220 (38)	200 214 (36)	102,7	92,8 – 113,8
C <sub>min</sub> (ng/mL)	73.8 82,7 (47)	80.4 89,4 (46)	91,7	80,4 – 104,5
T <sub>max</sub> § (h)	7,25 (40)	7,00 (65)		

\* APO-DILTIAZ CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg capsules à libération contrôlée (Apotex Inc.)  
† Cardizem® CD (chlorhydrate de Diltiazem) 300 mg capsules à libération contrôlée (Nordic Laboratories, Inc.) ont été achetés au Canada.  
§ Exprimée comme moyen arithmétique (CV%) seulement.  
# Basé sur les moindres carrés signifie.

Une étude de biodisponibilité randomisée, bidirectionnelle, à doses multiples et croisée, réalisée dans des conditions d'équilibre, a été réalisée sur des volontaires sains de sexe masculin. Les résultats obtenus auprès de 16 volontaires qui ont terminé l'étude sont résumés dans le tableau suivant. Le taux et l'ampleur de l'absorption du diltiazem ont été mesurés et comparés après de multiples doses orales (1 x 120 mg capsules à libération contrôlée administrées une fois par jour pendant 7 jours) d'APO-DILTIAZ CD (chlorhydrate de Diltiazem) 120 mg Capsules à libération contrôlée (Apotex Inc.) et Cardizem®CD (le chlorhydrate de Diltiazem) 120 mg capsules à libération contrôlée (Marion Merrell Dow (Canada) Inc.).



Diltiazem (1 x 120 mg une fois par jour pendant 7 jours) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique				
Paramètre	Essai*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%) #	Intervalle de confiance de 90% (%) #
AUC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	775 827 (34)	779 825 (33)	100	87,5 – 113,1
C <sub>max</sub> (ng/mL)	55,0 58,3 (33)	55,8 58,4 (31)	99	85,4 – 113,8
C <sub>min</sub> (ng/mL)	16,7 17,2 (50)	15,3 16,7 (42)	104	85,2 – 127,8
T <sub>max</sub> § (h)	7,94 (42)	8,00 (62)		

\* APO-DILTIAZ CD (chlorhydrate de Diltiazem) 120 mg capsules à libération contrôlée (Apotex Inc.)  
† Cardizem®CD (chlorhydrate de Diltiazem) 120 mg capsules à libération contrôlée (Marion Merrell Dow (Canada) Inc.) ont été achetés au Canada.  
§ Exprimée comme moyen arithmétique (CV%) seulement.  
# Basé sur les moindres carrés signifie.

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

### **Angine**

- 1 M-DILTIAZEM CD est indiqué pour la gestion de l'angine chronique stable (angine associée à l'effort) sans preuve de vasospasme chez les patients qui restent symptomatiques malgré des doses adéquates de bêta-bloquants et/ou de nitrates organiques ou qui ne peuvent pas tolérer ces agents.
- 2 M-DILTIAZEM CD peut être essayé en combinaison avec des bêta-bloquants chez les patients présentant un angor chronique stable et dont la fonction ventriculaire est normale. Lorsqu'un tel traitement concomitant est introduit, les patients doivent être surveillés de près (Voir [MISES EN GARDE](#)).
- 3 Comme l'innocuité et l'efficacité des capsules M-DILTIAZEM CD dans la gestion de l'angine instable ou vasospastique n'ont pas été corroborées, il n'est pas recommandé d'utiliser cette formulation pour ces indications.

### **Hypertension**

M-DILTIAZEM CD est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée. M-DILTIAZEM CD devrait normalement être utilisé chez les patients chez qui le traitement avec des diurétiques ou des bêta-bloquants a été inefficace ou a été associé à des effets indésirables inacceptables.

M-DILTIAZEM CD peut être essayé en tant qu'agent initial chez les patients chez qui l'utilisation de diurétiques et/ou de bêta-bloquants est contre-indiqué, ou chez les patients souffrant de troubles médicaux dans lesquels ces médicaments causent fréquemment des effets indésirables graves.

La sécurité de l'utilisation simultanée du chlorhydrate de diltiazem CD avec d'autres agents antihypertenseurs n'a pas été établie.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Le chlorhydrate de diltiazem est contre-indiqué:

- Chez les patients atteints du syndrome du sinus malade, sauf en présence d'un stimulateur ventriculaire fonctionnel;
- Chez les patients présentant un bloc AV deuxième ou troisième degré;
- Chez les patients avec une hypersensibilité connue au diltiazem ou tout autres ingrédients non-médicinal;
- Chez les patients souffrant d'hypotension (moins de 90 mm Hg systolique);
- Chez les patients atteints de bradycardie sévère (moins de 40 battements par minute);
- Chez les patients atteints d'infarctus du myocarde, qui ont laissé une insuffisance ventriculaire gauche manifestée par la congestion pulmonaire;
- Chez les femmes enceintes et chez les femmes en âge de procréer. Des malformations fœtales et des effets nocifs sur la grossesse ont été signalés chez les animaux. Dans des études à doses répétées, une incidence élevée de malformations de colonne vertébrale a été présente chez la progéniture de souris recevant plus de 50 mg/kg de chlorhydrate de diltiazem par voie orale. Mères allaitantes: voir [PRÉCAUTIONS](#).

Chez la progéniture de souris recevant une dose orale unique de 50 ou 100 mg/kg au jour 12 de la gestation, l'incidence des fentes palatine et des extrémités mal formées était significativement plus élevée. Les malformations vertébrales étaient plus fréquentes lorsqu'elles recevaient le médicament au jour 9. Chez les rats, un taux de mortalité fœtale significativement plus élevé était présent lorsque 200 et 400 mg/kg ont été administrés par voie orale les jours 9 à 14 de la gestation. Des études de dose unique par voie orale chez les rats ont entraîné une incidence significative de malformations squelettiques chez la progéniture du groupe recevant 400 mg/kg au jour 11. Chez les lapins, toutes les mères enceintes recevant 70 mg/kg par voie orale du jour 6-18 de la gestation ont avorté; à 35 mg/kg, une augmentation significative des malformations squelettiques a été enregistrée chez la progéniture (voir [TOXICOLOGIE, études de reproduction](#)).

- Avec utilisation Concomitante de perfusion de dantrolène.
- Avec utilisation Concomitante d'ivabradine

## **MISES EN GARDE**

### **Conduction cardiaque**

Le diltiazem prolonge les périodes réfractaires de nœud AV sans toutefois augmenter significativement le temps de rétablissement du nœud sinusal, excepté chez des patients avec le syndrome de sinus malade. Cet effet peut rarement entraîner des rythmes cardiaques anormalement lents (en particulier chez les patients atteints du syndrome du sinus malade) ou un bloc AV de deuxième ou troisième degré (6 sur 1208 patients ou 0,5%).

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

L'utilisation concomitante du diltiazem avec des agents connus pour influencer sur la conduction cardiaque (comme les bêta-bloquants, la digitale ou l'amiodarone) peut entraîner des effets additifs sur la conduction cardiaque (voir [PRÉCAUTIONS, interactions médicamenteuses](#)).

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

### **Insuffisance cardiaque congestive**

Étant donné que le diltiazem a un effet inotrope négatif *in vitro* et qu'il affecte la conduction cardiaque, le médicament ne doit être utilisé qu'avec prudence et sous une surveillance médicale attentive chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive (voir aussi [CONTRE-INDICATIONS](#)).

### **Utilisation avec les bêta-bloquants**

La combinaison de diltiazem et de bêta-bloquants garantit la prudence puisque chez certains patients des effets additifs sur la fréquence cardiaque, la conduction AV, la pression artérielle ou la fonction ventriculaire gauche ont été observés. Une surveillance médicale rapprochée est recommandée.

En général, le diltiazem ne doit pas être administré aux patients souffrant d'une déficience de la fonction ventriculaire gauche pendant qu'ils reçoivent des bêta-bloquants. Toutefois, dans des cas exceptionnels où, de l'avis du médecin, l'utilisation concomitante est considérée comme essentielle, une telle utilisation devrait être instituée graduellement dans un milieu hospitalier.

Diltiazem ne donne aucune protection contre les dangers d'un arrêt brusque de bêta-bloquant et cet arrêt devrait être fait par la réduction progressive de la dose de bêta-bloquant.

### **Insuffisance rénale aiguë**

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

### **Hypotension**

Comme le diltiazem abaisse la résistance vasculaire périphérique, la diminution de la pression artérielle peut occasionnellement entraîner une hypotension symptomatique. Chez les patients souffrant d'angine ou d'arythmie utilisant des antihypertenseurs, l'effet hypotenseur supplémentaire du diltiazem devrait être pris en considération.

### **Patients atteints d'infarctus du myocarde**

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

### **Lésions hépatiques aiguës**

Dans de rares cas, des élévations significatives de la phosphatase alcaline, CPK, LDH, SGOT, SGPT et des symptômes correspondant à des lésions hépatiques aiguës ont été observées. Ces réactions ont été réversibles à la suite de l'arrêt de la pharmacothérapie. Bien qu'une relation causale avec le diltiazem n'ait pas été établie dans tous les cas, une réaction d'hypersensibilité induite par un médicament est suspectée (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Comme pour tout médicament administré pendant des périodes prolongées, les paramètres de laboratoire doivent être surveillés à intervalles réguliers.

### **PRÉCAUTIONS**

#### **Événements dermatologiques**

Les événements dermatologiques (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)) peuvent être passagers et peuvent disparaître malgré l'utilisation continue du diltiazem. Cependant, les éruptions cutanées progressant vers l'érythème polyforme et/ou la dermatite exfoliante ont également été rarement signalées. Si une réaction dermatologique persiste, le médicament doit être discontinué.

#### **Fonction hépatique ou rénale altérée**

Le diltiazem doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de déficiences rénales ou hépatiques. Étant donné que le diltiazem est largement métabolisé par le foie et excrété par les reins et la bile, la surveillance des paramètres de laboratoire de la fonction rénale ou hépatique est recommandée et la titration posologique prudente est recommandée chez les patients souffrant d'une déficience hépatique ou fonction rénale (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

#### **Système gastrointestinal**

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

#### **Système nerveux**

Les bloqueurs de canaux calciques, tels que le diltiazem, peuvent être associés à des changements d'humeur, incluant la dépression (voir [PRÉCAUTIONS, interactions médicamenteuses](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

#### **Système respiratoire**

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

#### **Mères allaitantes**

On a signalé que le diltiazem était excrété dans le lait maternel. D'après un cas particulier signalé avec le diltiazem par voie orale, les concentrations de diltiazem dans le lait maternel peuvent se rapprocher des niveaux sériques. Comme l'innocuité du diltiazem chez les nouveau-nés n'a pas été établie, ce médicament ne devrait pas être administrée aux mères allaitantes.

#### **Patients atteints de diabète**

Une surveillance attentive est nécessaire pour détecter le nouveau début du diabète ou chez les patients souffrant de diabète (type 1 ou type 2) en raison d'une augmentation de la glycémie.

### **Utilisation pédiatrique**

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

### **Utilisation chez les personnes âgées**

L'administration du diltiazem à des patients âgés (plus ou égale à 65 ans) exige une prudence. L'incidence des réactions indésirables est d'environ 13% plus élevée dans ce groupe. Les effets indésirables qui se produisent plus fréquemment comprennent: œdème périphérique, bradycardie, palpitations, étourdissements, éruption cutanée et polyurie. Il est donc conseillé de faire preuve de prudence lors de l'augmentation progressive de la dose (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **Interactions médicamenteuses**

En raison de la possibilité d'effets additifs, la prudence et la titration soigneuse sont justifiées chez les patients recevant le M-DILTIAZEM CD en même temps que d'autres agents connus pour influencer sur la contractilité cardiaque et/ou la conduction.

### **Système cytochrome P450**

Comme pour tous les médicaments, des soins doivent être exercés lors du traitement des patients avec de multiples médicaments. Le diltiazem subit une biotransformation principalement par le CYP3A4 isoenzyme du système du cytochrome P450 et est un substrat de la p-glycoprotéine (P-gP). On a également démontré que le diltiazem est un inhibiteur du CYP3A4 (modéré) et du P-gP.

La co-administration du diltiazem avec d'autres médicaments qui suivent la même voie de biotransformation ou qui sont des inhibiteurs ou des inducteurs de ces enzymes peut entraîner une altération de la biodisponibilité du diltiazem ou de ces médicaments. Les dosages de médicaments métabolisés de la même façon, en particulier ceux de faible rapport thérapeutique, et en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique, peuvent nécessiter un ajustement lors du démarrage ou de l'arrêt de l'administration concomitante de Diltiazem afin de maintenir l'optimum niveau sanguin thérapeutique.

<b>Tableau 1- Interactions médicamenteuses ou pharmaceutiques établies ou potentielles</b>			
Agent	Ref	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique ou médicaments antiplaquettes tels que le ticagrelor, Cilostazol, clopidogrel, dipyridamol, Ticlopidine	<b>T</b>	↑ Saignement	En raison du risque accru de saignement dû à un effet additif potentiel ou observé sur l'agrégation plaquettaire combinée à une vasodilatation ou à la prévention de la réponse vasoconstrictive normale au saignement, l'administration concomitante d'acide acétylsalicylique ou des médicaments antiplaquettes tels que le ticargrelor, le Cilostazol et le clopidogrel avec le diltiazem doivent

<b>Tableau 1- Interactions médicamenteuses ou pharmaceutiques établies ou potentielles</b>			
Agent	Ref	Effet	Commentaire clinique
			<p>être pris avec prudence. En outre, une interaction médicamenteuse est également plausible avec dipyridamole et Ticlopidine.</p> <p>L'ajustement de la posologie et la surveillance de la sécurité peuvent être nécessaires lorsque la coadministration ne peut pas être évitée.</p>
Alpha-bloquants	<b>T</b>	↑ Antihypertenseurs	<p>Un traitement concomitant avec des antagonistes <math>\alpha</math> peut produire ou aggraver l'hypotension. La combinaison du diltiazem avec un <math>\alpha</math>-antagoniste ne doit être envisagée qu'avec la surveillance stricte de la pression artérielle.</p>
Amiodarone, digoxine	<b>CT</b>	↑ Bradycardie	<p>Des anomalies graves du système de conduction, y compris un bloc cardiaque de divers degrés, l'arrêt des sinus et un état de faible débit cardiaque de gravité menaçant la vie ont été signalés à la suite de l'utilisation concomitante du diltiazem et de l'amiodarone. Ces médicaments peuvent également avoir des effets additifs sur la conduction cardiaque et la contractilité.</p> <p>Risque accru de bradycardie est vu avec de l'amiodarone. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'ils sont combinés avec le diltiazem, en particulier chez les sujets âgés et lorsque des doses élevées sont utilisées.</p>
Anesthésiques	<b>T</b>	↑ dépression de contractilité cardiaque, conductivité et automaticité	<p>La diminution de la contractilité, de la conductivité et de l'automaticité cardiaques, ainsi que la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques, peuvent être ralenties par les inhibiteurs calciques. En cas d'utilisation concomitante, les anesthésiques et les bloqueurs de canaux calciques doivent être</p>

<b>Tableau 1- Interactions médicamenteuses ou pharmaceutiques établies ou potentielles</b>			
Agent	Ref	Effet	Commentaire clinique
			titrés avec soin.
Benzodiazépines (midazolam, triazolam)	<b>CT</b>	↑ concentration plasmatique des benzodiazépines	Le diltiazem augmente significativement les concentrations plasmatiques maximales et la demi-vie d'élimination de triazolam et de midazolam. Des soins spéciaux (surveillance médicale rapprochée et/ou ajustement de la dose) doivent être pris lors de la prescription des benzodiazépines à action courte métabolisées par le CYP3A4 chez les patients utilisant le diltiazem.
Bêta-bloquants	<b>T, CT</b>	Effet arythmique ↑ exposition au propranolol	L'administration concomitante de Diltiazem avec des médicaments bloquant le bêta- adrénergique justifie la prudence en raison des perturbations rythmiques, et nécessite une surveillance médicale rapprochée et un contrôle ECG, en particulier au début du traitement. Une telle association peut avoir un effet sur la fréquence cardiaque, sur la conduction sino-auriculaire et AV ou sur la pression artérielle (p. ex. bradycardie prononcée, arrêt des sinus et insuffisance cardiaque) (voir <a href="#">MISES EN GARDE</a> et <a href="#">PRÉCAUTIONS</a> ). Des ajustements de dosage appropriés peuvent être nécessaires. Une étude menée sur cinq sujets normaux a montré que le diltiazem augmentait la biodisponibilité du propranolol de 50%. Un risque accru de dépression a été signalé lorsque le diltiazem était administré en concomitance avec des bêta-bloquants (voir <a href="#">EFFETS INDÉSIRABLES</a> ).
Carbamazépine	<b>CT</b>	↑ niveau sérique de la carbamazépine	L'administration concomitante de Diltiazem avec la carbamazépine a été signalée pour donner lieu à des taux sériques élevés de carbamazépine (augmentation de 40% à 72%), ce qui a entraîné une toxicité dans certains cas. Les patients qui reçoivent ces

<b>Tableau 1- Interactions médicamenteuses ou pharmaceutiques établies ou potentielles</b>			
Agent	Ref	Effet	Commentaire clinique
			médicaments simultanément doivent être surveillés pour une interaction médicamenteuse potentielle et l'ajustement de la dose de la carbamazépine et/ou du diltiazem peut être nécessaire.
Agents anti-H <sub>2</sub> (cimétidine, ranitidine)	<b>CT</b>	↑ exposition au diltiazem	Une étude menée auprès de six volontaires sains a montré une augmentation significative des concentrations plasmatiques maximales de diltiazem (58%) et des ASC de surface sous la courbe (53%) après un cours de 1 semaine de cimétidine à 1200 mg par jour et une dose unique de Diltiazem oral 60 mg. Ranitidine produite augmentations plus petites et non significatives. Les patients qui reçoivent actuellement un traitement de Diltiazem doivent être surveillés attentivement pour un changement d'effet pharmacologique lors du déclenchement et de l'abandon du traitement par cimétidine. Un ajustement de la dose de Diltiazem peut être justifié.
Corticostéroïdes méthylprednisolone	<b>T</b>	↑ P-gp concentration plasmatique	Inhibition du métabolisme méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la P-glycoprotéine par le diltiazem. Par conséquent, les patients doivent être surveillés lors de l'initiation du traitement méthylprednisolone et un ajustement de la dose peut être nécessaire.
Cyclosporine	<b>CT</b>	↓ concentration de cyclosporine dans une population spécifique	L'administration concomitante du diltiazem et de la cyclosporine a entraîné une augmentation des concentrations de cyclosporine. Une interaction pharmacocinétique entre le diltiazem et la cyclosporine a été observée au cours d'études impliquant des patients greffés rénaux et cardiaques. Chez les greffés rénaux et cardiaques, une réduction de la dose de



<b>Tableau 1- Interactions médicamenteuses ou pharmaceutiques établies ou potentielles</b>			
Agent	Ref	Effet	Commentaire clinique
			cyclosporine variant de 15% à 48% était nécessaire pour maintenir des concentrations de cyclosporine semblables à celles observées avant l'ajout du diltiazem. Si ces agents doivent être administrés simultanément, les concentrations de cyclosporine doivent être surveillées, surtout lorsque le traitement par le diltiazem est initié, ajusté ou abandonné. Le titrage à la baisse de la dose de cyclosporine peut être nécessaire. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques de diltiazem n'a pas été évalué.
Dantrolène (perfusion)	<b>CT</b>	Effet de fibrillation ventriculaire chez les animaux observés	La fibrillation ventriculaire létale est régulièrement observée chez les animaux lorsque le vérapamil et le dantrolène intraveineux sont administrés en concomitance. La combinaison de l'antagoniste du canal calcique et de la dantrolène est donc potentiellement dangereuse (voir <a href="#">CONTRE-INDICATIONS</a> )
Digitaliques	<b>CT</b>	↑ niveau sérique de digoxine	Les glycosides digitaliques et le de diltiazem peuvent avoir un effet additif dans la prolongation de la conduction AV. Dans les essais cliniques, l'administration concomitante du diltiazem et de la digoxine a entraîné une augmentation des niveaux de digoxine sérique avec prolongement de la conduction AV. Cette augmentation peut résulter d'une diminution de la clairance rénale de la digoxine. Les patients qui ont un traitement concomitant, en particulier ceux qui ont une déficience rénale, doivent être surveillés attentivement. La dose de digoxine peut nécessiter un ajustement à la baisse.
Inducteurs de CYP3A4 (p. ex. avasimibe, carbamazépine,	<b>T</b>	↓ concentration plasmatique de Diltiazem	Le diltiazem doit être utilisé avec prudence en même temps que les inducteurs du CYP3A4 et l'ajustement

<b>Tableau 1- Interactions médicamenteuses ou pharmaceutiques établies ou potentielles</b>			
Agent	Ref	Effet	Commentaire clinique
phénytoïne, rifampicine)			de la dose peut être nécessaire pour maintenir l'efficacité. Par conséquent, la surveillance du traitement est nécessaire.
Lithium	<b>T</b>	↑ Neurotoxicité au lithium	Risque d'augmentation de la neurotoxicité induite par le lithium
Autres agents antiarythmiques	<b>T</b>	↑ effet antiarrhythmique	Comme le diltiazem possède des propriétés antiarythmiques, sa prescription concomitante avec d'autres agents antiarythmiques n'est pas recommandée (risque additif d'augmentation des effets indésirables cardiaques). Cette combinaison ne doit être utilisée que sous une surveillance clinique et ECG rapprochée
Phénytoïne	<b>C</b>	↑ concentration plasmatique de phénytoïne	Lorsqu'il est administré conjointement avec la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration sérique de phénytoïne, dans certains cas, de deux à trois fois, comme indiqué dans les rapports de cas spontanés. Les signes et les symptômes de la toxicité de la phénytoïne incluent nystagmus, ataxie, dysarthrie, tremblements, hyperréflexie, somnolence, léthargie, troubles de la parole, vision floue, nausées et vomissements. Il faut faire preuve de prudence lorsque le diltiazem et la phénytoïne sont coadministrés. Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de phénytoïne.
Rifampicine	<b>CT</b>	↓ concentration plasmatique de Diltiazem	L'administration du diltiazem avec la rifampicine a réduit sensiblement les concentrations de Diltiazem plasmatique et l'effet thérapeutique du diltiazem. Les patients doivent être surveillés avec soin lors du déclenchement ou de l'abandon de la thérapie par la rifampicine.
Nitrates d'action courts et longs	<b>T</b>	↑ Effet vasodilatateurs	Des effets d'hypotension et des évanouissements accrus (effets vasodilatateurs additives) sont observés lorsque les nitrates sont coadministrés

<b>Tableau 1- Interactions médicamenteuses ou pharmaceutiques établies ou potentielles</b>			
Agent	Ref	Effet	Commentaire clinique
			avec des inhibiteurs de canaux calciques. Chez les patients traités par des antagonistes calciques, la prescription de dérivés de nitrates ne doit être effectuée que graduellement à des doses croissantes dues à des effets d'hypotension accrus.
Statines (lovastatine, Pravastatin)	<b>CT</b>	↑ lovastatine exposition sans effet sur Pravastatin.	Dans une étude à dix sujets, la coadministration du diltiazem avec le lovastatine a entraîné une augmentation de 3-4 fois de l'ASC moyenne lovastatine et de la Cmax par rapport à la lovastatine seule; aucun changement dans l'ASC pravastatin et la Cmax n'a été observé durant la coadministration du diltiazem. Les concentrations plasmatiques de diltiazem n'ont pas été affectées de façon significative par lovastatine ou Pravastatin.
De puissants inhibiteurs de CYP3A4 (p. ex., kétoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycine)	<b>T</b>	↑ Concentration plasmatique de Diltiazem	Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent entraîner une augmentation significative des concentrations plasmatiques du diltiazem. Par conséquent, il faut user de prudence lorsqu'on administre le diltiazem conjointement avec ces agents, et la surveillance du traitement est nécessaire. Un ajustement approprié de la dose de diltiazem peut s'avérer nécessaire.
Les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (ivabradine) (voir <a href="#">CONTRE-INDICATIONS</a> , <a href="#">MISES EN GARDE</a> , <a href="#">PRÉCAUTIONS</a> et <a href="#">MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</a> )		L'utilisation concomitante d'ivabradine est contre-indiquée en raison de l'effet abaissant supplémentaire de la fréquence cardiaque du diltiazem sur l'ivabradine.	Évitez l'utilisation concomitante de Inhibiteurs du CYP3A4 lors de l'utilisation d'ivabradine. Des exemples d'inhibiteurs modérés du CYP3A4 comprennent le diltiazem, le vérapamil et le jus de pamplemousse. Les effets additifs sont causés par les interactions PK et PD entre le diltiazem et l'ivabradine. Le diltiazem et l'ivabradine sont tous deux des substances abaissant la fréquence cardiaque. De plus, le diltiazem augmente l'exposition à l'ivabradine

<b>Tableau 1- Interactions médicamenteuses ou pharmaceutiques établies ou potentielles</b>			
Agent	Ref	Effet	Commentaire clinique
			(augmentation de 2 à 3 fois de l'ASC) par inhibition du CYP 3A4. Cela pourrait entraîner une réduction exacerbée du rythme cardiaque du patient (voir <a href="#">CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Théophylline	<b>T</b>	↑ antihypertenseur	Augmentation des effets antihypertenseurs.
Agent de contraste de rayon X	<b>T</b>	↑ hypotension ↑ bradycardie ↑ trouble de conduction cardiaque	Les effets cardiovasculaires d'un bolus intraveineux d'un milieu de contraste de rayons X, comme l'hypotension, la bradycardie et les troubles de conduction cardiaque, peuvent être augmentés chez les patients traités par le diltiazem. Une attention particulière est exigée chez les patients recevant concomitamment le diltiazem et les médias de contraste de rayon X.

Légende : C=Étude de cas, CT= Essai clinique, T=Théorique

**Antagonistes calciques (vérapamil, nifédipine):** Une expérience clinique limitée suggère que, dans certaines conditions sévères ne répondant pas adéquatement au vérapamil ou à la nifédipine, l'utilisation du diltiazem en conjonction avec l'un ou l'autre de ces médicaments peut être bénéfique.

### **Intérractions entre les médicaments et les aliments**

#### **Alcool :**

L'alcool peut présenter des effets d'hypotension. La coadministration avec des agents antihypertenseurs, y compris le diltiazem, peut entraîner des effets additifs sur la pression artérielle et l'orthostatisme. Les patients doivent être informés que l'alcool peut potentialiser les effets de l'hypotension du diltiazem, en particulier pendant l'initiation du traitement et après une augmentation de dosage. Il faut faire preuve de prudence en sortant d'une position assise ou couchée, et les patients doivent aviser leur médecin s'ils éprouvent des étourdissements, des sensations ébrieuses, une syncope, des troubles liés à l'orthostatisme ou de la tachycardie.

#### **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 du métabolisme du premier passage médié par le CYP450 3A4 dans la paroi intestinale par certains composés présents dans le pamplemousse.

Les patients qui consomment régulièrement du pamplemousse ou du jus de pamplemousse devraient être surveillés pour les effets indésirables accrus du diltiazem tels que les maux de tête, les battements de cœur irréguliers, l'œdème, le gain de poids inexplicé et les douleurs thoraciques. Le jus de pamplemousse et de pamplemousse devrait être évité si une interaction est

suspectée.

### **Multivitamines avec minéraux :**

Les produits contenant du calcium peuvent diminuer l'efficacité des inhibiteurs calciques en saturant les canaux calciques avec le calcium. Le chlorure de calcium a été utilisé pour gérer la toxicité aiguë du vérapamil sévère. La surveillance de l'efficacité de la thérapie de bloqueur de canal calcique est conseillée lors de la coadministration avec les produits calciques.

### **Intéactions médicaments- plante médicinale**

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

### **Intéraction médicament-tests de laboratoire**

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

(Voir aussi le [PROFIL D'INNOCUITÉ GÉNÉRAL DU DILTIAZEM](#))

### **Angine**

L'innocuité du chlorhydrate de diltiazem en capsules à libération contrôlée, administrée à des doses allant jusqu'à 360 mg par jour, a été évaluée chez 365 patients atteints d'angine chronique stable traités dans des essais cliniques contrôlés et ouverts. Les effets indésirables ont été signalés chez 21,1% des patients, et l'abandon de 2,2% des patients a été nécessaire.

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

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

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

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

**Dermatologiques :** Éruption cutanée (0,8%). Gastro-intestinal: nausée (1,4%), diarrhée (0,5%).

**Autres :** Amblyopie (0,5%).

Les effets indésirables supplémentaires suivants se sont produits avec une incidence de moins de 0,5% dans les essais cliniques: bloc de branchement de faisceau, tachycardie ventriculaire, anomalie d'ECG, supraventriculaire extrasystoles, douleurs thoraciques, syncope, hypotension posturale, paresthésie, tremblements, dépression, confusion mentale, impuissance, douleurs abdominales, constipation, trouble gastro-intestinal, épistaxis, rigidité nuque, courbatures.

### **Hypertension**

Une évaluation de l'innocuité a été effectuée dans des études contrôlées chez 378 patients hypertendus traités avec des doses de chlorhydrate de diltiazem CD jusqu'à 360 mg par jour. Des effets indésirables ont été signalés chez 30,7% des patients et ont exigé l'arrêt du traitement dans 2,1% des sujets.

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

Le pourcentage suivant d'effets indésirables, divisé par le système, a été rapporté: Troubles du sang et du système lymphatique: Leucopénie (1,1%)

**Cardiovasculaire :** Œdème périphérique (4,0%), bradycardie (3,7%), anomalies de l'ECG (2,9%), bloc AV de premier degré (2,1%), arythmie (1,6%), vasodilatation (rinçage) (1,6%), bloc de dérivation de faisceau (0,8%), cardiomégalie (0,5%), hypotension (0,5%).

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

**Enquêtes :** augmentation de l'ALT (0,8%)

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

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

Les effets indésirables supplémentaires suivants se sont produits avec une incidence de moins de 0,5% dans les essais cliniques: souffle systolique, supraventriculaire extrasystoles, migraine, tachycardie, appétit accru, augmentation de poids, albuminurie, hyperbilirubinémie, hyperuricémie, soif, insomnie, vertige, nausée, prurit, éruption cutanée, augmentation de la transpiration, polyurie, amblyopie, acouphènes et élévations de la créatine kinase, de la phosphatase alcaline et de l'AST.

## **PROFIL D'INNOCUITÉ GÉNÉRAL DU DILTIAZEM**

Dans les essais cliniques du chlorhydrate de diltiazem impliquant plus de 3300 patients, les effets indésirables les plus fréquents étaient les maux de tête (4,6%), les œdèmes (4,6%), les étourdissements (3,5%), les asthénie (2,7%), les blocs AV de premier degré (2,4%), la bradycardie (1,7%), le rinçage (1,5%), les nausées (1,4%), cutanée (1,2%) et la dyspepsie (1,0%).

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

**Cardiovasculaire :** Angine, arythmie, bloc de branchement de faisceau, tachycardie, extrasystoles ventriculaire, insuffisance cardiaque congestive, syncopes, palpitations, bloc AV (deuxième ou troisième degré), hypotension, anomalies d'ECG.

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

**Troubles oculaires :** Amblyopie, irritation des yeux.

**Troubles gastro-intestinaux :** Anorexie, diarrhée, dysgueusie, dyspepsie, vomissements, augmentation de poids, soif, constipation.

**Troubles généraux et conditions du site d'administration :** Malaise (rapporté comme réaction indésirable commune), douleur ostéo-articulaire.

**Enquêtes:** Élévations d'AST, d'ALT, de LDH et de phosphatase alcaline (voir [MISES EN GARDE](#)), augmentation de la CPK.

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

**Système nerveux et troubles psychiatriques:** Amnésie, dépression, anomalie de la démarche, nervosité, somnolence, hallucinations, paresthésie, changement de personnalité, acouphènes, tremblements, rêves anormaux, insomnie.

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

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

**Troubles du dysfonctionnement sexuel et désordres de l'identité sexuelle:** Impuissance, difficultés sexuelles.

**Troubles vasculaires:** Hypotension orthostatique.

### **Surveillance post-commercialisation:**

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

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

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

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

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

***Troubles gastro-intestinaux:*** hyperplasie gingivale.

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

***Affections de la peau et des tissus sous-cutanés:*** photosensibilité, (y compris kératose lichénoïde des parties de la peau exposée au soleil), œdème de Quincke, érythème multiforme (y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique), transpiration, dermatite exfoliatrice (Voir PRÉCAUTIONS), pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème occasionnellement desquamatif avec ou sans fièvre, réactions allergiques, alopecie, purpura.

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

***Affections hépatobiliaires:*** hépatite.

***Troubles rénaux :*** insuffisance rénale aiguë.

***Troubles du système reproducteur ou des seins:*** gynécomastie.

***Troubles des yeux :*** décollement de la rétine, rétinopathie.

***Troubles musculo-squelettique et des tissus conjonctifs:*** myopathie.

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

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

On a signalé des surdosages de diltiazem dans des quantités variant de < 1 g à 18 g. Dans les cas

où le résultat est fatal, la majorité de ces personnes ont ingéré plusieurs drogues.

Les événements observés à la suite d'une surdose de diltiazem incluaient une bradycardie du sinus avec ou sans dissociation isorythmique, une hypotension prononcée pouvant conduire à Collpase, insuffisance rénale aiguë, un arrêt des sinus, un bloc cardiaque, une perturbation de la conduction auriculoventriculaire, un arrêt cardiaque, et une insuffisance cardiaque.

L'efficacité de l'administration de calcium par voie intraveineuse pour inverser les effets pharmacologiques de la surdose de diltiazem a été inconsistante. Dans quelques cas signalés, une surdose avec des inhibiteurs calciques associés à l'hypotension et à la bradycardie, qui était initialement réfractaire à l'atropine, est devenue plus réactive à l'atropine après que les patients ont reçu du calcium intraveineux. Dans certains cas, du calcium intraveineux a été administré (1 g de chlorure de calcium ou 3 g de gluconate de calcium) pendant 5 minutes, et répété toutes les 10 à 20 minutes si nécessaire. Le gluconate de calcium a également été administré en perfusion continue à raison de 2 g par heure pendant 10 heures. Il peut être nécessaire d'infuser du calcium pendant 24 heures ou plus. Les patients doivent être surveillés pour des signes d'hypercalcémie.

En cas de surdosage ou de réaction exagérée, des mesures de soutien appropriées devraient être employées en plus du lavage gastrique. Des données limitées suggèrent que la plasmaphérèse ou la hémoperfusion du charbon peuvent accélérer l'élimination du diltiazem. Les mesures suivantes peuvent être prises en considération:

### **Bradycardie**

Administer l'atropine. S'il n'y a pas de réponse au blocus vague, administrez l'isoprotérénol avec prudence.

### **Bloc AV de haut degré**

Traiter comme pour la bradycardie ci-dessus. Un bloc AV du 3e degré persistant doit être traité avec une stimulation cardiaque.

### **Insuffisance cardiaque**

Administer des agents inotrope (isoprotérénol, dopamine ou dobutamine) et des diurétiques.

### **Hypotension**

Administer les fluides et les vasopresseurs (p. ex. dopamine ou noradrénaline).

Le traitement et le dosage réels doivent dépendre de la sévérité de la situation clinique.

Pour la prise en charge d'une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Angine**

Les dosages pour le traitement de l'angine de poitrine doivent être ajustés aux besoins de chaque



patient, en commençant par une dose de 120 mg à 180 mg une fois par jour. Les patients individuels peuvent répondre à des doses plus élevées allant jusqu'à 360 mg une fois par jour. Si nécessaire, un ajustement posologique doit être effectué sur une période de 7 à 14 jours. Les patients contrôlés sur le diltiazem seul ou en combinaison avec d'autres médicaments peuvent être commutés en toute sécurité aux capsules de M- DILTIAZEM CD à la dose quotidienne équivalente la plus proche. La titration subséquente à des doses plus élevées ou plus basses peut être nécessaire et doit être amorcée comme justifiée sur le plan clinique.

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

### **Hypertension**

La posologie doit être individualisée en fonction de la tolérance du patient et de la réactivité aux capsules de M-DILTIAZEM CD. Lorsqu'ils sont utilisés comme monothérapie, les doses de départ habituelles sont de 180 à 240 mg une fois par jour, bien que certains patients puissent répondre à 120 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseurs maximal est habituellement observé après environ 2 à 4 semaines de traitement; par conséquent, les ajustements posologiques doivent être programmés en conséquence. La gamme posologique habituelle étudiée dans les essais cliniques était de 240 à 360 mg une fois par jour.

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

La posologie de M-DILTIAZEM CD ou d'antihypertenseurs concomitants peut nécessiter un ajustement lors de l'ajout de l'un à l'autre. Voir des [MISES EN GARDE](#) et des [PRÉCAUTIONS](#) concernant l'utilisation avec des bêtabloquants.

### **Utilisation chez les personnes âgées**

La pharmacocinétique du diltiazem chez les patients âgés n'a pas été complètement élucidée. Les résultats préliminaires chez les patients âgés (plus de 65 ans) suggèrent qu'une dose plus faible pourrait être exigée dans ce groupe d'âge (voir [PRÉCAUTIONS](#)).

Il y a peu de données disponibles concernant les exigences posologiques chez les patients souffrant de déficiences rénales ou hépatiques. Si le diltiazem doit être utilisé chez ces patients, le dosage doit être soigneusement et progressivement ajusté en fonction de la tolérance du patient et de la réponse (voir [PRÉCAUTIONS](#)).

Les capsules M-DILTIAZEM CD ne doivent pas être mâchées ou écrasées.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

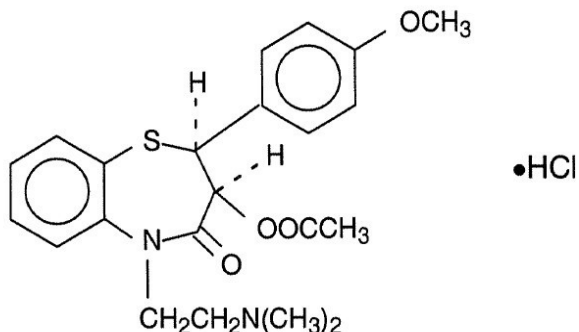
**Nom commun :**

Chlorhydrate de diltiazem

**Nom chimique :**

Le 1,5-benzothiazepin-4 (5H)-one,3-(acetyloxy)-5-[2-(diméthylamino) éthyl]-2,3-dihydro-2-(4-méthoxyphényl)-, monohydrochloride, (+)-cis

**Structure chimique :**



**Formule empirique :**

$C_{22}H_{26}N_2O_4S \cdot HCl$

**Poids moléculaire :**

450,98 g/mol

**Propriétés physicochimiques :**

**Description :**

Poudre cristalline blanche inodore ou petits cristaux.

**Solubilité :**

Librement soluble dans le chloroforme, l'acide formique, dans le méthanol et dans l'eau, modérément soluble dans l'éthanol déshydraté, insoluble dans l'éther.

**Composition :**

**M-DILTIAZEM CD:** En plus du chlorhydrate de diltiazem, chaque capsule contient les ingrédients non médicinaux dispersion de copolymère d' amino méthacrylate, hypromellose, cellulose d'éthyle, le citrate de triéthyle de talc, le citrate acétyl tributylque, le polysorbate 80, le stéarate de magnésium et sphères de sucre. La capsule contient les ingrédients non médicinaux : gélatine, dioxyde de titane, FD&C bleu #1, sulfate laurique de sodium et oxyde de fer noir (180 mg, 240 mg et 300 mg). L'encre d'impression contient de la gomme laque, du propylène glycol, de l'oxyde de fer noir et de l'hydroxyde de potassium.

**Recommandations de stockage :**

Entreposer entre 15°C et 30°C. Protéger de l'humidité. Garder hors de la vue et la portée des enfants.

## **DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES**

M-DILTIAZEM CD 120 mg sont des granules blancs à blanc cassé contenus dans une capsule de gélatine dure de taille 2 dont la coiffe et le corps sont de couleur bleu turquoise pâle opaques portant l'inscription 'HP 446' en encre noir sur la coiffe et sur le corps. Chaque capsule contient 120 mg de chlorhydrate de diltiazem. Disponible en flacons de 100 de unités.

M-DILTIAZEM CD 180 mg sont des granules blancs à blanc cassé contenus dans une capsule de gélatine dure de taille 1 dont la coiffe est de couleur bleue opaque et dont le corps est de couleur bleu turquoise clair opaque portant l'inscription 'HP 447' en encre noir sur la coiffe et sur le corps. Chaque capsule contient 180 mg de chlorhydrate de Diltiazem. Disponible en flacons de 100 de unités.

M-DILTIAZEM CD 240 mg sont des granules blancs à blanc cassé contenus dans une capsule de gélatine dure de taille 0 dont la coiffe est de couleur bleue opaque et dont le corps est de couleur bleue opaque portant l'inscription 'HP 448' en encre noir sur la coiffe et sur le corps. Chaque capsule contient 240 mg de chlorhydrate de Diltiazem. Disponible en flacons de 100 de unités.

M-DILTIAZEM CD 300 mg sont des granules blancs à blanc cassé contenus dans une capsule de gélatine dure de taille 0El dont la coiffe est de couleur bleue opaque et dont le corps est de couleur gris clair opaque portant l'inscription 'HP 449' en encre noir sur la coiffe et sur le corps. Chaque capsule contient 300 mg de chlorhydrate de Diltiazem. Disponible en flacons de 100 de unités.

## **PHARMACOLOGIE**

### **Observations *In Vitro***

Les premiers travaux expérimentaux ont révélé que le diltiazem était un vasodilatateur coronaire et périphérique. Les travaux subséquents ont démontré que l'effet relaxant du muscle lisse du diltiazem, ainsi que l'effet inotrope négatif, résultaient de la capacité du médicament à bloquer le couplage excitation- contraction en inhibant la conduction lente du canal calcique. Dans une étude de bain musculaire avec des segments d'artère coronaire humaine isolés obtenus au moment de la transplantation cardiaque, le diltiazem a produit une relaxation presque complète des segments contractés par le potassium.

Des études menées dans divers modèles expérimentaux ont confirmé l'effet inotrope négatif du diltiazem. À faibles doses ( $1,1 \times 10^{-7}M$ ) le diltiazem a provoqué une réduction de la force contractile du muscle papillaire de cobaye sans effet démontrable sur le potentiel d'action. Toutefois, à des concentrations plus élevées ( $1,1 \times 10^{-5}M$ ) On a observé une diminution de la tension contractile et un abaissement du dp/dt maximum.

Des études effectuées dans des cœurs de rats perfusés isolés ont montré que le diltiazem ( $10^{-6}M$ ) diminue la contractilité sans affecter la durée potentielle de l'action ou le potentiel membranaire de repos. Dans plusieurs modèles expérimentaux, il a été démontré que la concentration de

Diltiazem requise pour produire une relaxation musculaire lisse et une vasodilatation est significativement inférieure à la concentration requise pour produire un effet inotrope négatif.

### **Observations In Vivo**

#### **Pharmacodynamie**

Des expériences dans les modèles à poitrine ouverte et à thorax fermé indiquent que le diltiazem augmente le débit sanguin coronaire et réduit la résistance vasculaire coronaire. Le diltiazem intraveineux (100 mcg/kg) a augmenté le débit sanguin coronaire de 90%, avec un effet prédominant sur les grandes artères coronaires et les collatéraux. L'augmentation du débit sanguin coronaire a également été montrée à la suite de l'administration de diltiazem dans les régions épicaudique et subendocardique dans les modèles ischémiques et non ischémiques. Il y a également eu une diminution liée à la dose de la pression aortique moyenne et de la résistance vasculaire systémique avec une augmentation du volume vasculaire cérébral et du débit cardiaque. Aucun changement significatif n'a été observé dans les déterminants de la fonction LV, comme LVEDP ou LV dp/dt. La réduction de la pression artérielle qui est observée avec le diltiazem est due à un effet vasodilatatrice direct sur les vaisseaux sanguins et n'est pas médiée par un blocage du récepteur alpha sympathique, une stimulation du récepteur bêta ou un blocage ganglionnaire. Il a été démontré que le diltiazem inhibe les réponses des presseurs induits par la norépinéphrine et l'angiotensine II.

Dans les études sur les animaux, l'effet inotrope négatif du diltiazem semble être compensé par sa capacité à diminuer la postcharge et à induire une réponse adrénergique réflexe légère.

#### **Pharmacocinétique**

L'effet du diltiazem sur la pharmacocinétique de la phénytoïne a été étudié chez des rats. Les animaux ont reçu 20 mg/kg de phénytoïne par voie i.p. seule ou de la phénytoïne avec 5 mg/kg i.p. diltiazem et les échantillons plasmatiques ont été recueillis à différents intervalles de temps. L'étude a montré que le diltiazem significativement ( $p < 0,05$ ) augmentait la phénytoïne l'ASC (4 fois), la  $C_{max}$  (2 fois) et la demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ : de 1,1 h à 2,0 h) chez le rat.

### **TOXICOLOGIE**

#### **Toxicité aiguë**

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

Les effets toxiques apparaissent rapidement et la toxicité inclut la réduction de l'activité

spontanée, la ptose, l'horripilation, l'ataxie, la perte de tonus musculaire et la perte de réflexe de redressement. L'autopsie brute des animaux décédés ainsi que les 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. L'ataxie, la désorientation, l'activité diminuée, la diurèse et la mydriase ont été notées à 25 mg/kg. De plus, des sédatifs lourds et des vomissements ont été observés à 50 mg/kg. À 100 mg/kg, des convulsions se sont produites et l'un des deux animaux est mort. Les lapins ont reçu 100, 200, 300, 400 mg/kg. Les principaux symptômes ont été la diminution de l'activité, la respiration accrue, la salivation et l'opisthotonos. L'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 relatif du foie des animaux recevant 250 mg/kg/jour et 500 mg/kg/jour a été augmenté. L'examen microscopique a révélé une dégénérescence liée aux médicaments des cellules hépatiques et rénales dans le groupe de dose le plus élevé.

Lorsque le médicament a été administré à des rats intrapéritonéale à 25 mg/kg/jour pendant 30 jours, on a observé une dégénérescence hépatique et des cellules rénales. La dégénérescence hyaloïde maculaire du cœur a également été observée chez 50% des rats dans cette étude.

Des études subaiguës de trente jours chez les chiens ont révélé une dégénérescence hépatique et rénale lorsque le diltiazem a été administré à des doses de 25 mg/kg/jour par voie orale et de 5 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Deux chiens sur 5 recevant 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. En raison d'une survie plus faible, les mâles ont été mis fin à 20 mois. L'examen macroscopique et histopathologique n'a pas révélé l'augmentation de l'incidence de tumeurs néoplasiques ou d'autres lésions toxiques liées au traitement.

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. Le traitement a été terminé à 23 mois chez les femelles recevant 100 mg/kg en raison de la faible survie. Les femelles ont augmenté leur gain de poids à 100 et à 200 mg/kg; la consommation alimentaire a été augmentée chez les deux sexes à ces niveaux de dose. Les données sur le poids des organes ont révélé une augmentation significative du poids du foie chez les rats des deux sexes, avec 200 mg/kg. L'évaluation microscopique a révélé des signes de vacuolisation cytoplasmique hépatique dépendante de la dose chez des rats traités avec des doses de 100 et 200 mg/kg/jour et tués à 12 mois. À 24 mois, il y avait des résultats similaires chez les animaux témoins et traités. Il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence de tumeurs néoplasiques ou d'autres lésions toxiques chez les rats traités au

diltiazem.

Le diltiazem a été administré par voie orale à des chiens pendant 12 mois à des doses de 5, 10, 20 mg/kg/jour. Une suppression liée à la dose de gain de poids corporel est devenue perceptible après 6 mois.

### Mutagénicité

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

### Études de reproduction

#### Résultats chez la souris

<b>Voie</b>	<b>Doses (mg/kg)</b>	<b>Temps d'administration pendant la gestation</b>	<b>Les résultats de la progéniture</b>
Orale	10, 25, 50, 100, 200, 400	Jour 7 au jour 12	Incidence élevée de malformations de colonne vertébrale lorsque plus de 50 mg/kg ont été administrés.
Orale	Doses uniques de 12,5, 25, 50, 100, 200	Un des jours 7 à 14	La fente palatine et la malformation des extrémités ou du tronc ont été significativement plus élevées lorsque 50 ou 100 mg/kg ont été administrés au jour 12.  Les malformations vertébrales étaient plus fréquentes lorsque 50 ou 100 mg/kg ont été administrés au jour 9.
Intrapéritonéale	0,2, 3,1, 6,3, 12,5, 25	Jour 7 au jour 12	La mortalité fœtale a fortement augmenté lorsque 12,5 mg/kg ou plus ont été administrés.  Aucun effet tératogène n'a été démontré.
Intrapéritonéale	Doses uniques de 3,1, 6,3, 12,5, 25, 50	Un des jours 5 à 16	Brachydactylie et hématome dans les extrémités lorsque 50 mg/kg ont été administrés au jour 13.  Des malformations de colonne vertébrale du niveau thoracique à coccygiennes et des malformations des nervures ont été observées lorsqu'une dose de 25 mg/kg ou plus

Voie	Doses (mg/kg)	Temps d'administration pendant la gestation	Les résultats de la progéniture
			a été administrée au jour 9.

Resultats chez le rat

Voie	Doses (mg/kg)	Temps d'administration pendant la gestation	Les résultats de la progéniture
Orale	10, 50, 100, 200, 400	Jour 9 à 14	Aucun effet tératogène. Taux de mortalité fœtale élevé lorsque 200 & 400 mg/kg ont été administrés.
Orale	10, 30, 100	Jour 6 à 15	Aucun effet tératogène.
Orale	Doses uniques de 300, 400, 600	Sur un des jours 9 à 14	Incidence significative de malformations squelettiques impliquant des vertèbres et des sternèbres lorsque 400 mg/kg ont été administrés au jour 11. Un œdème général, une queue courte ou absente a été observé lorsque 600 mg/kg ont été administrés au jour 12.
Intrapéritonéale	0,2, 2,0, 20, 40, 80	Jour 9 à 14	Brachydactylie et un hématome dans la patte et la queue avant et un taux élevé de mortalité fœtale ont été observés lorsque 80 mg/kg a été administré.
Intrapéritonéale	80	Jour 9 à 11	Anomalies vertébrales
Intrapéritonéale	80	Jour 12 à 14	Brachydactylie, hématome de la patte avant et des difformités de la queue et taux élevé de mortalité fœtale.
Intrapéritonéale	Dose unique de 80	Un des jours 9 à 14	La mortalité fœtale a augmenté le jour 11 a atteint 100% au jour 12 et a diminué par la suite. Les difformités des membres et des queues ont été induites lorsque 80 mg/kg ont été administrés aux jours 13 et 14.  Les déformations de la colonne vertébrale ont été induites lorsque 80 mg/kg ont été administrés au jour 11.
	Dose unique de 40	Un des jours 11 à 14	No teratogenic effect

Résultats chez le lapin

<b>Voie</b>	<b>Doses (mg/kg)</b>	<b>Temps d'administration pendant la gestation</b>	<b>Les résultats de la progéniture</b>
Orale	17,5, 35, 70	Jour 6 à 18	Une augmentation significative des malformations squelettiques s'est produite lorsque 35 mg/kg ont été administrés. Tous les barrages gravides ont avorté entre les jours 21 et 25 de la gestation lorsque 70 mg/kg ont été administrés.
Intrapéritonéale	6,3, 12,5, 25	Jour 7 à 16	La mortalité fœtale a fortement augmenté à 12,5 mg/kg et a atteint 100% à 25 mg/kg. Des anomalies squelettiques et des malformations externes ont été induites lorsque 12,5 mg/kg ont été administrés. Leur incidence n'était pas statistiquement significative en raison du faible nombre de fœtus survivants.

Dans les études de fertilité, les rats femelles ont reçu des doses de 12,5, 25, 50 et 100 mg/kg p.o. Dans le groupe de 100 mg/kg, on a réduit le nombre d'accouplements positifs. Cependant, les taux globaux de grossesse et le temps moyen pré-coïtal étaient comparables.

Dans les études péri-et post-natales, les rats ont reçu du diltiazem en doses de 10, 30 ou 100 mg/kg/jour à partir du jour 14 de la gestation jusqu'au jour 21 post-partum. Le diltiazem a été associé à une réduction du poids individuel précoce et du taux de survie des chiots. À 100 mg/kg/jour, la dystocie était évidente. Les malformations rétiniennes et de la langue étaient plus fréquentes chez les descendants des 30 et 100 mg/kg/jour.



## **BIBLIOGRAPHIE SÉLECTIONNÉE**

1. Anderson JL, et al: Effets comparatifs du diltiazem, du propranolol et du placebo sur les performances physiques à l'aide de la ventriculographie radionucléide chez des patients présentant une coronaropathie symptomatique: résultats d'une étude croisée randomisée en double aveugle. *Am Heart J* 1984;107(4):698-706.
2. Andre-Fouet X, Viallet M, Gayet C, et al. Diltiazem vs propranolol: a randomized trial in unstable angina. *Circulation* 1981; 64 (Suppl): IV-293.
3. Bourassa MG, et al. Écoulement Hémodynamique et coronaire suivant l'administration de diltiazem chez des chiens et des humains anesthésiés. *Poitrine* 1980; 78 224- 230.
4. Cassagnes J, et al. Traitement du syndrome de menace par le diltiazem. *Thérapie* 1980; 35: 465-473.
5. Eimer, M and Carter, BL: Concentrations sériques de carbamazépine élevées après l'initiation du diltiazem. *Drug Intelligence et pharmacie clinique* 1987; 21:340-342.
6. Feldman RL, et al. Les réponses à court et à long terme au diltiazem chez les patients présentant une angine variant. *Am J. Cardiol* 1982; 49: 554-559.
7. Frishman WH, et al. Comparaison des Hydrochlorothiazid et du diltiazem à libération prolongée pour l'hypertension artérielle légère à modérée. *Am J Cardiol* 1987; 59 :615-623.
8. Hossack KF, et al. Effets divergents du diltiazem chez les patients souffrant d'angine d'effort. *Am J Cardiol* 1982; 49: 538-546.
9. Hossack KF, et al. Efficacité du diltiazem dans l'angine de l'effort: un essai multicentrique. *Am J Cardiol* 1982; 49: 567-572.
10. Hung J, et al: L'effet du diltiazem et du propranolol, seuls et en combinaison, sur la performance de l'exercice et la fonction ventriculaire gauche chez les patients présentant un effort angulaire stable: Une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée contre placebo. *Circulation* 1983;68:560-567.
11. Ishikawa T, et al: La dissociation auriculoventriculaire et l'arrêt des sinus induits par le diltiazem oral. *N Engl J Med* 1983;309:1124-1125.
12. Jacobs MB: Diltiazem et akathisia. *Ann Int Med* 1983;99:794-795.
13. Josephson MA, et al: Les effets hémodynamiques et métaboliques du diltiazem pendant la stimulation du sinus coronaire avec une référence particulière à la fraction d'éjection ventriculaire gauche. *Am J Cardiol* 1985;55:286-290.
14. Massie B, et al. Diltiazem et le propranolol dans l'hypertension essentielle légère à modérée comme monothérapie ou avec l'hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med* 1987; 107: 150-157.

15. Moser, M et al: Effets comparatifs du diltiazem et de l'hydrochlorothiazide chez les noirs présentant une hypertension systémique. *Am J Cardiol* 1985;56(16):101H-104H.
16. Moss AJ, et al: L'effet du diltiazem sur la mortalité et le réinfarctus après l'infarctus du myocarde: le groupe de recherche sur le test multicentrique Diltiazem postinfarctus. *N Engl J Med* 1988;319:385-392.
17. Nicolas G, et al: Le traitement de l'angor instable par le diltiazem. À propos de 61 observations. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1981;30:289-292.
18. Pool PE, et al. Efficacité à long terme du diltiazem dans l'angine de poitrine stable chronique associée à l'athérosclérose: effet sur l'exercice de tapis roulant. *Am J Cardiol* 1982; 49: 573-577.
19. Pool PE, et al. Diltiazem comme monothérapie pour l'hypertension systémique: un essai multicentrique, randomisé, contrôlé par placebo. *Am J Cardiol* 1986; 57: 212-217.
20. Rameis H, et al. L'interaction Diltiazem-Digoxin. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36: 183-189.
21. Reboud JP: Accidents au cours de l'association diltiazem bêta-bloquants. *Presse médicale* 1984;13:1396.
22. Schroeder JS, et al: Essai contrôlé multiclinique du diltiazem pour l'angine de Prinzmetal. *Am Med* 1982;72:227-232.
23. Schroeder JS, et al: Diltiazem pour le traitement à long terme des spasmes artériels coronaires. *Am J Cardiol* 1982;49:533-537.
24. Strauss WE, et al. Innocuité et efficacité du chlorhydrate de Diltiazem pour le traitement de l'angine de poitrine stable: rapport d'un essai clinique coopératif. *Am J Cardiol* 1982; 49: 560-566.
25. Swartz SL: Réactions endocriniennes et vasculaires chez les patients hypertendus au traitement à long terme avec le diltiazem. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987;9(4):391-395.
26. Szlachcic J, et al: Diltiazem versus propranolol dans l'hypertension essentielle: les réponses de repos et d'exercice de la pression artérielle et les effets sur la capacité d'exercice. *Am J Cardiol* 1987;59:393-399.
27. Taeymans Y, et al. A prospective randomized study of propranolol versus diltiazem in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 1982; 49: 896. (résumé).
28. Tilmant PY et al: Effet néfaste du propranolol chez les patients atteints de spasmes artériels coronaires contrecarrés par combinaison avec le diltiazem. *Am J Cardiol*; 1983;52:230-233.
29. Valantine, H, et al: Confinement des coûts: coadministration du diltiazem avec la

cyclosporine après la transplantation cardiaque. *J Heart Lung Transplantation* 1992; 11: 1-7.

30. Waters DD, et al. Test provocateur avec ergonovine pour évaluer l'efficacité du traitement par la nifédipine, le diltiazem et le vérapamil dans une angine variant. *Am J Cardiol* 1981; 48: 123-130.
31. Weir MR, et al. Diltiazem à libération prolongée par rapport à la monothérapie de l'Atenolol pour une hypertension systémique légère à modérée. *Am J Cardiol* 1987; 60: 361-411.
32. Winship, LC et al; L'effet de la ranitidine et de la cimétidine sur la pharmacocinétique de Diltiazem à dose unique. *Pharmacothérapie* 1985; 5: 16-19.
33. Zawada ET, et al: Conséquences métaboliques rénales de l'hypertenseur avec le diltiazem versus l'hydrochlorothiazide. *Miner Electrolyte Metab* 1987;13(2):72-77.
34. Zelis,RR et al. La pharmacocinétique du diltiazem chez les hommes américains sains. *Am J Cardiol* 1982; 49: 529-532.
35. Monographie du produit CARDIZEM<sup>®</sup> CD (chlorhydrate de diltiazem) Capsules à Libération Contrôlée Uniquotidienne, Bausch Health, Canada Inc.. Contrôle # 243363, Date de révision: 1 octobre 2020.
36. PrAPO-DILTIAZ CD (Capsules de Chlorhydrate de Diltiazem à Libération Contrôlée (Uniquotidienne)), 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, Contrôle de soumission #242760, Monographie du produit Apotex Inc. Date de révision : 25 janvier 2021.

**PART III: INFORMATION DES  
CONSOMMATEURS****Pr M-DILTIAZEM CD****Capsules à libération contrôlée de chlorhydrate de  
diltiazem, USP (une fois par jour)  
120 mg, 180 mg, 240 mg et 300 mg**

Lisez ceci attentivement avant de commencer à prendre M-DILTIAZEM CD et chaque fois que vous obtenez un renouvellement. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements sur M-DILTIAZEM CD. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre médecin, infirmière ou pharmacien et demandez-lui s'il y a de nouveaux renseignements au sujet de M-DILTIAZEM CD.

**À PROPOS DE CE MÉDICAMENT****Pour quoi le médicament est utilisé :**

M-DILTIAZEM CD est utilisé pour :

- la gestion de l'**angine** associée à l'effort (douleurs thoraciques)
- le traitement de l'hypertension artérielle **légère à modérée**.

M-DILTIAZEM CD devrait normalement être utilisé chez les patients chez qui le traitement avec d'autres médicaments de réduction de la pression artérielle a été inefficace ou ont été associés à des effets secondaires inacceptables.

**Comment agit-il :**

M-DILTIAZEM CD appartient au groupe de médicaments appelés «inhibiteurs calciques» ou «antagonistes calciques».

M-DILTIAZEM CD détend les artères, diminuant ainsi la pression artérielle.

M-DILTIAZEM CD réduit la quantité d'oxygène dont votre muscle cardiaque a besoin. Cela aide à contrôler les douleurs thoraciques.

**Quand il ne doit pas être utilisé :**

N'utilisez pas le M-DILTIAZEM CD si:

- Vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir.
- Vous allaitez.
- Vous avez une allergie connue au diltiazem ou à l'un des ingrédients non médicinaux.
- Vous avez une pression artérielle très basse (< 90 mmHg systolique).
- Vous avez un battement de cœur très lents (40 battements/ minute ou moins)
- Vous avez des troubles du rythme cardiaque en l'absence d'un stimulateur cardiaque.
- Vous avez une insuffisance cardiaque sévère avec du liquide dans les poumons.

- Vous prenez un médicament appelé dantrolène utilisé pour les spasmes musculaires graves ou de la fièvre sévère.

- Vous utilisez ivabradine

**L'ingrédient médicinal est :**

Chlorhydrate de diltiazem.

**Les ingrédients non médicinaux sont :**

Dispersion de copolymère d' amino méthacrylate, hypromellose, cellulose éthylique, talc, citrate de triéthyle, citrate d'acétyl tributylque, polysorbate 80, stéarate de magnésium et sphères de sucre. La capsule contient les ingrédients non médicinaux : gélatine, dioxyde de titane, FD&C bleu #1, lauryl sulfate de sodium et oxyde de fer noir (180 mg, 240 mg et 300 mg). L'encre d'impression contient de la gomme laque, du propylène glycol, de l'oxyde de fer noir et de l'hydroxyde de potassium.

**Les formes posologiques sont :**

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

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

AVANT d'utiliser M-DILTIAZEM CD, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- Vous avez une très faible pression artérielle.
- Vous avez déjà eu une réaction mauvaise ou inhabituelle à tout médicament contenant diltiazem dans le passé.
- Vous avez une maladie cardiaque, hépatique ou rénale.
- Vous avez un taux élevé de glycémie ou de diabète.
- Vous avez 65 ans ou plus.
- Vous avez un historique d'insuffisance cardiaque, de nouveaux essoufflements, un rythme cardiaque faible ou un faible pression artérielle. Des cas d'insuffisance rénale chez des patients ayant ces conditions ont été reportés.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Comme pour la plupart des médicaments, les interactions avec d'autres médicaments sont possibles. Informez votre médecin, infirmière ou pharmacien à propos de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, vitamines, minéraux, suppléments naturels, ou des médicaments alternatifs.

Une surveillance supplémentaire de votre dose ou de votre état peut être nécessaire si vous prenez d'autres médicaments.

Les éléments suivants peuvent interagir avec le M-DILTIAZEM CD:

- Médicaments antifongiques dont le nom se termine en azole;
- Les médicaments utilisés pour contrôler le

- système immunitaire comme la cyclosporine;
- Certains antibiotiques ne doivent pas être pris avec M-DILTIAZEM CD tel que l'érythromycine, la rifampicine. Vérifiez avec votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr;
  - Les somnifères tels que les benzodiazépines (midazolam, triazolam);
  - Autres médicaments contre la pression artérielle: antagonistes alpha, bêta bloquants;
  - Médicaments pour le cœur: Amiodarone, digoxine, digitale, flécaïnide, nifédipine, propafénone, quinidine, vérapamil; ivabradine
  - Anesthésiques;
  - Lithium et imipramine utilisés pour certains types de maladie mentale;
  - Médicaments qui dilatent les vaisseaux sanguins: nitrates à action courte et longue;
  - Médicaments utilisés pour contrôler les crises: carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne; Warfarine utilisée comme anticoagulant; Cholestérol abaissement des médicaments: statines;
  - Théophylline utilisé pour les problèmes respiratoires;
  - Terfénadine ou Ranitidine utilisé pour les allergies;
  - Les médicaments utilisés pour contrôler les ulcères d'estomac tels que la cimétidine augmenteront les effets de M-DILTIAZEM CD;
  - Multivitamines avec minéraux (produits contenant du calcium);
  - Médicaments pour traiter l'inflammation: corticostéroïdes, méthylprednisolone;
  - Dantrolène utilisé pour les spasmes musculaires graves ou la fièvre sévère.
  - L'acide acétylsalicylique (ASPIRINE) ou des médicaments antiplaquettes tels que le ticagrelor, Cilostazol, clopidogrel, dipyridamole, Ticlopidine.
  - Des agents de contraste de rayons X.

**L'alcool** peut causer une faible pression artérielle et des étourdissements lorsque vous allez de mentir ou assis à se lever. Cela peut se produire surtout après la première dose et lorsque la dose est augmentée. Prédites votre médecin si vous rencontrez des étourdissements, une légèreté, des évanouissements, une diminution de la pression artérielle ou une augmentation du rythme cardiaque.

**Jus de pamplemousse** lorsqu'il est consommé trop souvent tout en prenant M-DILTIAZEM CD peut causer des maux de tête, battement de cœur irrégulier, œdème (gonflement), le gain de poids inexplicée, et la douleur thoracique. Dites à votre médecin si cela vous arrive. Votre médecin peut recommander que le jus de pamplemousse soit évité si cela vous arrive.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Ne manquez pas de doses ou de prendre des doses supplémentaires, à moins que votre médecin vous l'a indiqué. Si les directions ne sont pas claires, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien. Prenez le M-DILTIAZEM CD exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. M-DILTIAZEM CD est pris une fois par jour. Le dosage devrait être individualisé. **Avaler les capsules entières.** NE PAS mâcher ou écraser Capsules de M-DILTIAZEM CD.

**Dose habituelle d'adulte :****Angine**

**Dose de départ :** 120 mg à 180 mg une fois par jour. Votre dose peut être augmentée lentement (sur une période de 7 à 14 jours), jusqu'à 360 mg par jour. Suivez les instructions de votre médecin à la lettre.

**Pression artérielle élevée**

**Doses de départ habituelles :** 180 à 240 mg une fois par jour. 120 mg par jour peut être utilisé chez certains patients.

**Dose maximale :** 360 mg par jour.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop de M-DILTIAZEM CD, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose manquée :**

Si une dose de ce médicament a été manquée, il doit être pris dès que possible. Cependant, s'il est presque temps pour la prochaine dose, sautez la dose manquée et retournez à l'horaire régulier de dosage.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Maux de tête, vertiges, malaise;
- Nausées (envie de vomir);
- Bouffées vasomotrices (rougeur du visage) ou sensation de chaleur inhabituelle;
- Fatigue et faiblesse inhabituelles;
- Maux d'estomac.

M-DILTIAZEM CD peut causer des résultats sanguins anormaux. Votre médecin décidera quand effectuer des tests sanguins et interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMBIEN D'ARRIVÉES ET CE QU'IL FAUT FAIRE				
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate	
	Seulement en si l'effet est grave	Dans tous les cas		
<b>Commun</b>	<b>Basse pression artérielle :</b> étourdissements, évanouissements, la tête légère peut se produire lorsque vous allez de mentir ou assis à debout		√	
	<b>Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier</b>		√	
	<b>Œdème périphérique :</b> gonflement des chevilles	√		
	<b>Infection des voies respiratoires :</b> pharyngite, rhinite		√	
	<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
	<b>Dépression :</b> humeur basse, manque d'intérêt pour les activités habituelles, changement de sommeil et d'appétit.	√		
<b>Peu fréquent</b>	<b>Le bloc cardiaque :</b> une maladie dans le système électrique du cœur causant des vertiges, des évanouissements et des battements de cœur irréguliers.			√
	<b>Crise cardiaque :</b> essoufflement,			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMBIEN D'ARRIVÉES ET CE QU'IL FAUT FAIRE			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate
	Seulement en si l'effet est grave	Dans tous les cas	
douleurs thoraciques			
<b>Angine :</b> douleurs thoraciques		√	
<b>Insuffisance cardiaque :</b> essoufflement, gonflement des jambes et intolérance d'exercice		√	
<b>Problèmes oculaires :</b> vision diminuée, irritation, yeux rouges endoloris	√		
<b>Augmentation du taux de glycémie :</b> miction fréquente, soif et faim	√		
<b>Rare</b> <b>Troubles hépatiques :</b> jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMBIEN D'ARRIVÉES ET CE QU'IL FAUT FAIRE**

Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Inconnu</b> <b>Réactions cutanées graves (syndrome de Stevens- Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome d'hypersensibilité) :</b> toute combinaison d'éruption cutanée irritante, rougeur, cloquage et peeling de la peau et/ou des lèvres, des yeux, de la bouche, des passages nasaux ou des organes génitaux, accompagnés de fièvre, frissons, maux de tête, toux, douleurs corporelles ou douleurs articulaires, jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée.			√

*Ce n'est pas une liste complète des effets secondaires. Pour tout effet inattendu lors de la prise de M-DILTIAZEM CD, contactez votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT LE CONSERVER**

Entreposer entre 15° C et 30° C. Protéger de l'humidité.  
**Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.**

**Rapport des effets secondaires**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire présumé associé à l'utilisation de produits de santé à Health Canada par:

- Visiter la page Web sur la déclaration des réactions indésirables

(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) Pour plus d'informations

sur la façon de signaler en ligne, par la poste ou par télécopieur; Ou

- Appeler sans frais à 1-866-234-2345.

*NOTE: Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**PLUS D'INFORMATION**

Si vous souhaitez plus d'informations sur

M- DILTIAZEM-CD:

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et comprend cette information sur les médicaments du patient en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>): ou en contactant Mantra Pharma Inc. au [medinfo@mantrapharma.ca](mailto:medinfo@mantrapharma.ca), ou au 1-833-248-7326.

Le présent dépliant a été rédigé par

Mantra Pharma Inc.

1000 rue Du Lux, Suite 201

Brossard, Québec

J4Y 0E

Dernière révision: 11 mars 2024