

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

**P<sup>r</sup>M-DILTIAZEM T**

Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem  
Capsules à Libération Prolongée, 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, and 360 mg, Voie Orale  
USP

Agent antihypertenseur

Agent antianginal

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

Date de première autorisation  
18 mars 2024

Numéro de contrôle de la soumission : 283443

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Non applicable.

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique .....	5
4.4 Administration .....	5
4.5 Dose oubliée .....	5
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>5</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>7</b>
7.1 Populations particulières .....	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Allaitement .....	9
7.1.3 Enfants .....	10
7.1.4 Personnes âgées .....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	10
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	10
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques.....	11
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché .....	11
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>12</b>
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	12
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	12

9.3	Interactions médicament-comportement.....	13
9.4	Interactions médicament-médicament .....	13
9.5	Interactions médicament-aliment .....	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	20
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	20
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>20</b>
10.1	Mode d'action.....	20
10.2	Pharmacodynamie .....	21
10.3	Pharmacocinétique .....	22
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>23</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....</b>	<b>23</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>24</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>24</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>24</b>
14.2	Études de biodisponibilité comparatives .....	24
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>26</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>26</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>30</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>31</b>

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

### 1 INDICATIONS

M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem) est indiqué pour :

- **Hypertension essentielle**

M-DILTIAZEM T est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée.

La sécurité concernant l'utilisation concomitante de M-DILTIAZEM T avec d'autres agents antihypertenseurs n'a pas été établie.

- **Angine chronique stable**

M-DILTIAZEM T est indiqué pour le traitement de l'angine stable chronique (angine associée à l'effort) sans preuve de vasospasme chez les patients qui demeurent symptomatiques malgré des doses adéquates de bêta-bloquants et/ou de nitrates organiques ou qui ne peuvent tolérer ces agents. (Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Utilisation avec des bêtabloquants](#)).

M-DILTIAZEM T peut être utilisé en combinaison avec des bêtabloquants chez les patients souffrant d'une angine chronique stable avec une fonction ventriculaire normale. Les patients doivent être surveillés de près lorsqu'un tel traitement concomitant est introduit (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Utilisation avec des bêtabloquants](#)).

Comme la sécurité et l'efficacité de M-DILTIAZEM T dans le traitement de l'angine instable ou vasospastique n'ont pas été démontrées, son utilisation dans ces indications n'est pas recommandée.

#### 1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Aucune donnée n'est disponible pour Santé Canada ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour une utilisation chez les enfants.

#### 1.2 Personnes âgées

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

### 2 CONTRE-INDICATIONS

M-DILTIAZEM T (chlorhydrate de diltiazem) est contre-indiqué :

- Chez les patients présentant une maladie du sinus sauf en présence d'un stimulateur ventriculaire qui fonctionne ;
- Chez les patients présentant un bloc AV de deuxième ou troisième degré ;
- Chez les patients présentant une hypersensibilité connue au diltiazem ou à l'un des excipients ;
- Chez les patients présentant une hypotension sévère (pression systolique inférieure à 90 mm Hg) ;
- Chez les patients présentant une bradycardie grave (moins de 40 battements par minute) ;
- Chez les patients ayant subi un infarctus du myocarde et qui présentent une insuffisance ventriculaire gauche se manifestant par une congestion pulmonaire ;
- Pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)) ;
- Pendant l'allaitement ;

*M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)*

- Lors de l'utilisation concomitante de dantrolène sous forme de perfusion (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) ;
- Lors de l'utilisation concomitante d'ivabradine (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) ;
- Lors de l'utilisation concomitante de mésylate de lomitapide, car cela peut entraîner une augmentation des concentrations de mésylate de lomitapide en raison de l'inhibition du CYP3A4 (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

M-DILTIAZEM T ne s'est pas révélé bioéquivalent à d'autres formulations de diltiazem. (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

#### Hypertension

En cas d'utilisation en 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 antihypertenseur maximal est généralement observé après environ 2 à 4 semaines de traitement ; par conséquent, les ajustements posologiques doivent être programmés en conséquence.

Il ne faut pas dépasser une dose maximale quotidienne de 360 mg.

La posologie de M-DILTIAZEM T ou d'agents antihypertenseurs concomitants peut devoir être ajustée lors de l'ajout de l'un à l'autre. (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation avec des bêtabloquants](#)).

#### Angine de poitrine

Les posologies pour le traitement de l'angine doivent être ajustées en fonction des besoins de chaque patient, en commençant par une dose de 120 à 180 mg une fois par jour. Des patients individuels peuvent répondre à des doses plus élevées allant jusqu'à 360 mg une fois par jour. Au besoin, le titrage doit être effectué au cours d'une période allant de 7 à 14 jours.

Il existe une expérience limitée avec les doses supérieures à 360 mg. Cependant, l'incidence des effets indésirables augmente au fur et à mesure de l'augmentation de la dose avec bloc AV au premier degré, étourdissements et bradycardie sinusale ayant la plus forte relation avec la dose. Par conséquent, les doses supérieures à 360 mg sont déconseillées.

### 4.4 Administration

M-DILTIAZEM T ne doit pas être mâché ou écrasé.

### 4.5 Dose oubliée

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne pas prendre deux doses en même temps.

## 5 SURDOSAGE

Il y a eu des rapports de surdosage de diltiazem à des doses variant entre moins de 1 à 18 g. Dans les cas ayant une issue fatale, la majorité impliquant l'ingestion de médicaments multiples.

Les événements observés suite à un surdosage de diltiazem comprenaient bradycardie sinusale avec ou

*M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)*

sans dissociation isorythmique, hypotension marquée pouvant aller jusqu'à un collapsus et une lésion rénale aiguë, arrêt sinusal, bloc cardiaque, troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, arrêt cardiaque et insuffisance cardiaque. La plupart des rapports de surdosage décrivaient une quelconque mesure médicale de soutien et/ou un traitement médicamenteux. La bradycardie répondait souvent d'une manière favorable à l'atropine, tout comme le faisait le bloc cardiaque, bien que la stimulation cardiaque ait aussi été utilisée souvent pour traiter le bloc cardiaque. Les liquides et les vasopresseurs ont été utilisés pour maintenir la pression artérielle et, dans des cas d'insuffisance cardiaque, des agents inotropes ont été administrés. Certains patients ont également reçu un traitement avec un soutien ventilatoire, un lavage gastrique, du charbon activé et du calcium intraveineux.

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

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

### **Bradycardie**

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

### **Bloc AV de degré élevé**

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

### **Insuffisance cardiaque**

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

### **Hypotension**

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

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	Capsules : 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg et 360 mg.	Alcool isopropylique, chlorure de méthylène, citrate de triéthyle, dioxyde de titane, éthylcellulose, gélatine, hypromellose, laurylsulfate de sodium, sphères de sucre (sphères pharma A), talc.  Colorants : D&C Jaune #10, FD&C Bleu #1, FD&C Rouge #3, FD&C Vert #3.

M-DILTIAZEM T (chlorhydrate de diltiazem) Capsules à Libération Prolongée sont disponibles aux concentrations suivantes.

- M-DILTIAZEM T 120 mg capsules sont fournis dans des bouteilles de 100. Pastilles de couleur blanc à blanc cassé remplies dans des capsules de taille 2, à coiffe et corps de couleur lavande et portant l'impression HP 428 en encre blanc sur la coiffe et le corps.
- M-DILTIAZEM T 180 mg capsules sont fournis dans des bouteilles de 100. Pastilles de couleur blanc à blanc cassé remplies dans des capsules de taille 1, à coiffe de couleur bleu-vert et corps de couleur opaque blanc, portant l'impression HP 429 en encre noir sur la coiffe et le corps.
- M-DILTIAZEM T 240 mg capsules sont fournis dans des bouteilles de 100. Pastilles de couleur blanc à blanc cassé remplies dans des capsules de taille 0, à coiffe de couleur lavande et corps de couleur bleu-vert, portant l'impression HP 430 en encre blanc sur la coiffe et le corps.
- M-DILTIAZEM T 300 mg capsules sont fournis dans des bouteilles de 100. Pastilles de couleur blanc à blanc cassé remplies dans des capsules de taille 0el, à coiffe de couleur lavande et corps de couleur opaque blanc et portant l'impression HP 431 en encre noir sur la coiffe et le corps.
- M-DILTIAZEM T 360 mg capsules sont fournis dans des bouteilles de 100. Pastilles de couleur blanc à blanc cassé remplies dans des capsules de taille 00, à coiffe et corps de couleur bleu-vert et portant l'impression HP 432 en encre blanc sur la coiffe et le corps.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Cardiovasculaire

#### Conduction cardiaque

M-DILTIAZEM T (chlorhydrate de diltiazem) prolonge les périodes réfractaires du nœud AV sans prolonger d'une manière significative le temps de recouvrement du nœud sinusal, sauf chez les patients souffrant de la maladie du sinus. Cet effet peut rarement entraîner des fréquences cardiaques anormalement lentes (en particulier chez les patients souffrant de la maladie du sinus) ou un bloc AV au deuxième ou au troisième degré (13 des 3007 patients ou 0,43%). L'utilisation concomitante de diltiazem avec des bêtabloquants ou la digitale peut provoquer des effets additifs sur la conduction cardiaque.

#### Insuffisance cardiaque congestive

Étant donné que le diltiazem a un effet inotrope négatif in vitro et qu'il affecte la conduction cardiaque, le médicament doit être utilisé uniquement avec prudence et sous une supervision médicale attentive chez

*M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)*

les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive ([2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés chez des patients utilisant le diltiazem à des posologies thérapeutiques. Les patients plus à risque semblent avoir une fonction ventriculaire gauche réduite, une bradycardie sévère ou une hypotension sévère.

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

#### Hypotension

Étant donné que le diltiazem abaisse la résistance vasculaire périphérique, les diminutions de la pression artérielle peuvent occasionnellement provoquer une hypotension symptomatique. Chez les patients présentant une angine de poitrine ou des arythmies et qui utilisent des médicaments antihypertenseurs, l'effet hypotenseur supplémentaire du diltiazem doit être pris en considération.

#### Utilisation avec des bêtabloquants

La combinaison de diltiazem et de bêtabloquants impose la prudence car des effets additifs sur la fréquence cardiaque, la conduction cardiaque, la pression artérielle ou la fonction ventriculaire gauche ont été observés chez certains patients. Une supervision médicale étroite est recommandée.

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

Le diltiazem n'offre aucune protection contre les dangers du retrait brusque des bêta-bloquants, et un tel retrait doit être effectué en réduisant progressivement la dose du bêtabloquant.

#### Patients présentant un infarctus du myocarde

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

#### Endocrinien / métabolisme

##### Patients atteints de diabète

Une surveillance soigneuse est nécessaire afin de détecter la nouvelle apparition d'un diabète ou chez les patients souffrant de diabète sucré (type 1 ou 2) en raison d'une augmentation de la glycémie.

#### Gastro-intestinal

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

#### Hépatique/biliaire/pancréatique

##### Lésion hépatique aiguë

Dans de rares cas, des élévations significatives de phosphatase alcaline, CPK, LDH, AST, ALT et des symptômes compatibles avec une lésion hépatique aiguë ont été observés. Ces réactions étaient réversibles à l'arrêt du traitement médicamenteux. Bien qu'un lien de causalité avec le diltiazem n'ait pas été établie dans tous les cas, une réaction d'hypersensibilité induite par le médicament est soupçonnée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Comme avec tout médicament administré pendant des périodes prolongées, les paramètres de laboratoire doivent être surveillés à des intervalles réguliers.

*M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)*

Étant donné que M-DILTIAZEM T (chlorhydrate de diltiazem) est considérablement métabolisé par le foie et excrété par les reins et dans la bile, la surveillance des paramètres de laboratoire et un titrage soigné de la posologie sont recommandés chez les patients présentant une fonction rénale ou hépatique altérée (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

#### Fonction hépatique altérée

Le diltiazem doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Étant donné que le diltiazem est considérablement métabolisé par le foie et excrété dans la bile, la surveillance des paramètres de laboratoire de la fonction hépatique et un titrage soigné de la posologie sont recommandés chez les patients présentant une fonction hépatique altérée. (Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

#### Neurologique

Les inhibiteurs calciques, tels que le diltiazem, peuvent être associés à des sautes d'humeur, notamment la dépression (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#))

#### Rénal

##### Lésion rénale aiguë

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

##### Fonction rénale altérée

Le diltiazem doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale. Étant donné que le diltiazem est excrété par les reins, la surveillance des paramètres de laboratoire de la fonction rénale et un titrage soigné de la posologie sont recommandés chez les patients présentant une fonction rénale altérée. (Voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

#### Respiratoire

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

#### Peau

Les effets dermatologiques (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)) peuvent être transitoires et peuvent disparaître malgré la poursuite de l'utilisation de diltiazem. Cependant, des éruptions cutanées évoluant vers un érythème polymorphe et/ou une dermatite exfoliative ont également été rapportés de manière peu fréquente. Si la réaction dermatologique persiste, le médicament doit être interrompu.

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

Des malformations fœtales et des effets indésirables sur la grossesse ont été rapportés chez les animaux. Dans les études à dose répétée, une incidence élevée de malformations de la colonne vertébrale a été observée chez les petits des souris ayant reçu plus de 50 mg/kg de chlorhydrate de diltiazem par voie orale.

#### 7.1.2 Allaitement

Le diltiazem est excrété dans le lait maternel. Un rapport suggère que les concentrations dans le lait maternel peuvent se rapprocher des concentrations sériques. Si l'utilisation de M-DILTIAZEM T est jugée

*M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)*

essentielle, on doit entreprendre une autre méthode pour nourrir les nourrissons.

### 7.1.3 Enfants

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants.

### 7.1.4 Personnes âgées

L'administration de diltiazem à des patients âgés (65 ans ou plus) doit être réalisée avec prudence. L'incidence des effets indésirables est environ 13% plus élevée dans ce groupe. Les réactions indésirables qui se produisent le plus souvent comprennent œdème périphérique, bradycardie, palpitations, étourdissements, éruption cutanée et polyurie. Par conséquent, il est recommandé de procéder soigneusement dans le titrage.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents étaient maux de tête (4,6%), œdème (4,6%), étourdissements (3,5%), asthénie (2,7%), bloc AV de premier degré (2,4%), bradycardie (1,7%), bouffées vasomotrices (1,5%), nausées (1,4%), éruption cutanée (1,2%), et dyspepsie (1,0%).

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques. Par conséquent, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent donc pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer les taux d'effets indésirables du médicament lors d'une utilisation réelle.

#### Angine de poitrine

La sécurité des capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée a été évaluée chez 158 patients souffrant d'angine de poitrine chronique stable et traités par des capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem à des doses allant de 120 à 360 mg par jour et chez 50 patients traités avec un placebo. Trente-trois pour cent des patients traités par les capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée ont éprouvé un ou de plusieurs effets indésirables par rapport à 18% des patients du groupe placebo. L'arrêt du traitement dû à des effets indésirables a été nécessaire chez 3 patients qui étaient sous capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem 240 mg par jour. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les maux de tête (8%), la douleur (4%), les étourdissements (3%), et les œdèmes périphériques (2%).

Les pourcentages d'effets indésirables suivants, divisés par système, ont été rapportés : Cardiovasculaire : Œdème périphérique (1,8%), palpitations (1,2%), arythmie (1,2%).

Système nerveux central : Mal de tête (8,2%), asthénie (0,6%) et étourdissement (3,1%).

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

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

#### Hypertension

Une évaluation de la sécurité a été effectuée dans le cadre d'études contrôlées par placebo chez 345 patients hypertendus (capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée n = 243; placebo n = 102) qui étaient traités par des capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée à des doses allant jusqu'à 360 mg par jour. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les maux de tête (13%), l'œdème (5%), les maladies gastro-intestinales (5%) ; la douleur (4%), la vasodilatation (3%), l'asthénie

*M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)*

(3%), les étourdissements (3%), et les palpitations (2%).

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

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

Système nerveux central : Mal de tête (13%), asthénie (3%), étourdissement (3%), rigidité du cou (1%), nervosité (1%), paresthésie (1%).

Gastro-intestinal : Maladie gastro-intestinale, y compris dyspepsie, nausées (5%), constipation (1%), anorexie (1%), sécheresse buccale (1%).

Autre : Douleur (4%), pharyngite (2%), rhinite (1%), dyspnée (1%), réactions allergiques (1%), polyurie (1%), éruption cutanée (1%).

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

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

Les effets suivants ont été rapportés à une fréquence inférieure à 1,0%.

- Troubles cardiaques : Angine, arythmie, bloc AV (deuxième ou troisième degré), bloc de branche, insuffisance cardiaque congestive, anomalies à l'ECG, hypotension, palpitations, syncope, tachycardie, extrasystoles ventriculaires.
- Dermatologique : Pétéchie, photosensibilité, prurit, urticaire.
- Troubles oculaires : Amblyopie, irritation oculaire.
- Troubles gastro-intestinaux : Anorexie, constipation, diarrhée, sécheresse buccale, dysgueusie, soif, vomissement, augmentation du poids.
- Troubles généraux et conditions au site d'administration : Malaise (rapportée comme un effet indésirable fréquent), douleur ostéoarticulaire.
- Investigations : Légères augmentations du taux d'ASAT, d'ALAT, de LDH, et de phosphatase alcaline ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique / biliaire / pancréatique](#)).
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie, hyperuricémie.
- Troubles du système nerveux et psychiatriques : Rêves anormaux, amnésie, dépression, démarche anormale, hallucinations, insomnie, nervosité, paresthésie, changement de personnalité, somnolence, acouphène, tremblements.
- Troubles rénaux et urinaires : Nocturie, polyurie.
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Dyspnée, épistaxis, congestion nasale.
- Troubles de la fonction et de l'identité sexuelle : Impuissance, problèmes sexuels.
- Troubles vasculaires : Hypotension orthostatique.

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

Les effets indésirables rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation sont dérivés des rapports spontanés et, par conséquent, la fréquence de ces effets indésirables est indéterminée.

- Troubles hématologiques et du système lymphatique : Thrombocytopénie, anémie hémolytique,

*M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)*

augmentation du temps de saignement, leucopénie.

- Troubles du système nerveux et psychiatriques : Sautes d'humeur, notamment dépression, symptômes extrapyramidaux.
- Troubles cardiaques : Bloc sino-atrial, insuffisance cardiaque congestive, arrêt sinusal, arrêt cardiaque (asystole).
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Bronchospasme (y compris aggravation de l'asthme).
- Troubles gastro-intestinaux : Hyperplasie gingivale.
- Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyperglycémie, diabète (nouvelle apparition), aggravation du diabète préexistant (type 1 ou type 2).
- Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Photosensibilité (y compris kératose lichénoïde au niveau des zones cutanées exposées au soleil), œdème angioneurotique, érythème polymorphe (y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique), transpiration, dermatite exfoliatrice (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), pustulose exanthématique aiguë généralisée, occasionnellement érythème desquamatif avec ou sans fièvre, réactions allergiques, alopecie, purpura.
- Troubles vasculaires : Un nombre de cas bien documentés d'éruption cutanée, certains caractérisés comme une vascularite leucocytoclasique.
- Troubles hépatobiliaires : Hépatite.
- Troubles rénaux : Lésion/insuffisance rénale aiguë.
- Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : Gynécomastie.
- Troubles oculaires : Rétine détachée, rétinopathie.
- Troubles musculosquelettiques et systémiques : Myopathie.

Des cas isolés d'œdème de Quincke ont été rapportés. L'œdème de Quincke peut être accompagnée de difficultés respiratoires. De plus, des événements tels que l'infarctus du myocarde ont été observés qui ne se distinguent pas facilement de l'histoire naturelle de la maladie chez ces patients.

Cependant, une relation de cause à effet définitive entre ces événements et le traitement par capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée reste à établir.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

- Utilisation concomitante de dantrolène sous forme de perfusion
- Utilisation concomitante d'ivabradine
- Utilisation concomitante de mésylate de lomitapide

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Système du cytochrome P450

*M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)*

Comme avec tous les médicaments, il faut faire preuve de prudence lors du traitement des patients qui prennent plusieurs médicaments. Le diltiazem subit une biotransformation principalement par l'isoenzyme CYP3A4 du système du cytochrome P450 et est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). Le diltiazem s'avère également être un inhibiteur du CYP3A4 (modéré) et de la P-gp. La co-administration de diltiazem avec d'autres médicaments qui suivent la même voie de biotransformation ou sont des inhibiteurs ou inducteurs de ces enzymes peut provoquer l'altération de la biodisponibilité du diltiazem ou de ces médicaments. Les posologies de médicaments de métabolisme similaire, en particulier ceux ayant un faible indice thérapeutique, et surtout chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique, peuvent nécessiter un ajustement, ou un arrêt, au début ou à l'arrêt du diltiazem co-administré afin de maintenir des concentrations sanguines thérapeutiques optimales.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

#### Alcool

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

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

Impuissance, problèmes sexuels.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

**Tableau 2 - Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique ou autre médicament antiplaquettaire (p.ex., cilostazole, ticagrélor)	T	↑ hémorragie	En raison d'un risque accru d'hémorragie dû à des effets potentiellement additifs sur l'agrégation plaquettaire, l'administration d'acétylsalicylates ou d'anti-agrégants plaquettaires en concomitance avec du diltiazem doit être entreprise avec prudence.
Alpha-antagonistes	T	↑ antihypertenseur	Le traitement concomitant par des $\alpha$ -antagonistes peuvent produire ou aggraver l'hypotension. La combinaison de diltiazem et d'un $\alpha$ -antagoniste ne doit être envisagée qu'en présence d'une surveillance stricte de la pression artérielle.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Amiodarone, digoxine	T	↑ bradycardie	Il faut faire preuve de prudence en cas de combinaison avec du diltiazem, en particulier chez les sujets âgés et lorsque de fortes doses sont utilisées.
Anesthésiques	T	↑ dépression de la contractilité, de la conductivité et de l'automatisme cardiaque	La dépression de la contractilité cardiaque, de la conductivité et de l'automatisme, ainsi que la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques, peuvent être potentialisées par les inhibiteurs calciques. En cas d'administration concomitante, l'ajustement posologique des anesthésiques et des inhibiteurs calciques doit s'effectuer avec prudence.
Benzodiazépines (midazolam, triazolam)	EC	↑ concentration plasmatique des benzodiazépines	Le diltiazem augmente significativement les concentrations plasmatiques maximales et la demi-vie d'élimination du triazolam et du midazolam. Il faut faire preuve d'une prudence particulière (surveillance médicale étroite et/ou ajustement posologique) lors de la prescription de benzodiazépines à action courte métabolisées par le CYP3A4 chez des patients prenant du diltiazem.
Bêtabloquants	T, EC	Effet arythmogène ↑ exposition au propranolol	L'administration concomitante de diltiazem et d'agents qui bloquent les récepteurs bêta-adrénergiques nécessite de la prudence à cause des éventuels troubles du rythme, et exige une surveillance médicale étroite et un suivi par ECG, en particulier au début du traitement. Une telle association peut avoir un effet synergique sur la fréquence cardiaque, la conduction sino-auriculaire et AV ou sur la pression artérielle (p. ex. bradycardie prononcée, arrêt sinusal et insuffisance cardiaque) (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> ).  Un ajustement posologique approprié peut être nécessaire. Une étude sur cinq sujets normaux a montré que le diltiazem augmentait la biodisponibilité du propranolol de 50%.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Carbamazépine	EC	↑ taux sérique de carbamazépine	Il a été rapporté que l'administration concomitante de diltiazem et de carbamazépine provoquait une augmentation des taux sériques de carbamazépine (augmentation de 40% à 72%), entraînant une toxicité dans certains cas. Les patients recevant ces médicaments de façon concomitante doivent donc être surveillés afin de pouvoir détecter toute interaction médicamenteuse possible, et il peut être nécessaire de procéder à un ajustement de la dose de carbamazépine et/ou du diltiazem.
Agents anti-H2 (Cimétidine, ranitidine)	EC	↑ exposition à la cimétidine, ranitidine	Dans une étude effectuée auprès de six volontaires en bonne santé, une élévation significative des concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) du diltiazem (58%) et de l'aire sous la courbe (ASC) (53%) ont été observées après un traitement d'une semaine par la cimétidine à raison de 1200 mg par jour, et une dose orale unique de diltiazem de 60 mg.  La ranitidine a produit des effets plus faibles et non importants. L'effet peut être médié par l'inhibition connue de la cimétidine du cytochrome P450 hépatique, le système enzymatique responsable du métabolisme de premier passage du diltiazem. Les patients qui reçoivent déjà du diltiazem doivent être surveillés soigneusement pour tout changement dans l'effet pharmacologique lors de l'initiation ou de l'interruption du traitement par cimétidine. Un ajustement de la dose de diltiazem peut être justifié.
Corticostéroïdes (méthylprednisolone)	T	↑ concentration plasmatique de P-gp	Inhibition du métabolisme du méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la glycoprotéine P par le diltiazem.  Par conséquent, les patients doivent être surveillés lors de l'initiation d'un

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			traitement par méthylprednisolone et un ajustement de la dose peut être nécessaire.
Cyclosporine	EC	↓ concentration de cyclosporine dans les populations particulières	Une interaction pharmacocinétique entre le diltiazem et la cyclosporine a été observée pendant des études sur des patients ayant reçu une transplantation rénale ou cardiaque. Une réduction de 15 à 48% de la dose de cyclosporine a été nécessaire chez les patients ayant reçu une transplantation rénale ou cardiaque afin de maintenir des concentrations plasmatiques minimales de cyclosporine semblables à celles qui avaient été observées avant l'ajout du diltiazem. Si ces agents doivent être administrés en concomitance, les concentrations de cyclosporine doivent être surveillées, en particulier lorsque le traitement par diltiazem est initié, ajusté, ou interrompu. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques de diltiazem n'a pas été évalué.
Dantrolène (perfusion)	EC	Fibrillation ventriculaire effet observé chez les animaux	Une fibrillation ventriculaire létale est régulièrement observée chez les animaux lors de l'administration intraveineuse concomitante de vérapamil et de dantrolène. La combinaison d'antagonistes des canaux calciques et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Digitale	EC	↑ taux sérique de digoxine	Le diltiazem et les glucosides digitaliques peuvent avoir un effet additif en prolongeant la conduction AV. Dans des essais cliniques, l'administration concomitante de diltiazem et de digoxine a produit une augmentation des concentrations sériques de digoxine, avec prolongation de la conduction AV. Cette augmentation peut être provoquée par une diminution de la clairance rénale de digoxine. Les patients sous traitement concomitant,

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			en particulier ceux souffrant d'une insuffisance rénale, doivent être soigneusement surveillés. La dose de digoxine peut devoir être ajustée en la diminuant.
Inducteurs du CYP3A4 (p.ex., avasimide, carbamazépine, phénytoïne, rifampine)	T	↓ concentration plasmatique de diltiazem	Le diltiazem doit être utilisé avec prudence avec les inducteurs du CYP3A4 et un ajustement de la dose peut être nécessaire afin de maintenir l'efficacité. Par conséquent, la surveillance du traitement est nécessaire.
Ivabradine	EC	L'utilisation en concomitance avec de l'ivabradine est contre-indiquée en raison d'un effet de diminution du rythme cardiaque du diltiazem additionnel à celui de l'ivabradine	Les effets additifs sont provoqués par les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques entre le diltiazem et l'ivabradine. Le diltiazem et l'ivabradine sont des substances qui abaissent la fréquence cardiaque. De plus, le diltiazem augmente l'exposition à l'ivabradine (augmentation de l'ASC de 2 à 3 fois) par le biais de l'inhibition du CYP 3A4. Cela pourrait entraîner une réduction exacerbée de la fréquence cardiaque du patient (voir <a href="#">2 CONTE-INDICATIONS</a> ).
Lithium	T	↑ Neurotoxicité du lithium	Risque d'augmentation de la neurotoxicité induite par le lithium.
Mésylate de lomitapide	T	↑ ASC de mésylate de lomatipide (4 à 10 fois)	La co-administration de mésylate de lomitapide et de diltiazem est contre-indiquée (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> ).
Autres agents antiarythmiques	T	↑ effet antiarythmique	Comme le diltiazem a des propriétés antiarythmiques, sa prescription en concomitance avec d'autres agents antiarythmiques n'est pas recommandée (risque additif d'augmentation des effets indésirables cardiaques). Une telle combinaison ne doit être utilisée que sous une surveillance clinique étroite et par ECG.

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Phénytoïne	C	↑ concentration plasmatique de phénytoïne	Lorsqu'il est co-administré avec de la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration plasmatique de phénytoïne. Il est recommandé que la concentration plasmatique de phénytoïne soit surveillée.
Rifampicine	EC	↓ concentration plasmatique de diltiazem	L'administration de diltiazem et de rifampicine a considérablement réduit les concentrations plasmatiques de diltiazem et l'effet thérapeutique du diltiazem.  Les patients doivent être soigneusement surveillés lors de l'initiation ou l'arrêt du traitement par rifampicine.
Nitrates à action courte et longue	T	↑ effet vasodilatateur	Une augmentation des effets hypotenseurs et des évanouissements (effets vasodilatateurs additifs) est observée lorsque des nitrates sont co-administrés avec des inhibiteurs calciques. Chez les patients traités par des inhibiteurs calciques, la prescription des dérivés nitrés ne doit s'effectuer que de manière graduelle à des doses incrémentielles en raison des effets hypotenseurs accrus.
Statines	EC	↑ exposition à la simvastatine	L'administration concomitante de diltiazem et de statines nécessite de la prudence et une surveillance médicale étroite est requise. Des cas de rhabdomyolyse et d'hépatite ont été chez des patients traités par atorvastatine ou simvastatine en combinaison avec du diltiazem, et dans le cas de patients traités par simvastatine, des décès sont survenus. Si le diltiazem est prescrit à un patient prenant déjà une statine, une réduction de la dose de la statine devrait être envisagée.  Dans une étude portant sur 10 volontaires en bonne santé traités par simvastatine à raison de 20 mg, après 2 semaines de traitement par diltiazem à raison de 240 mg, la C <sub>max</sub>

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			moyenne (3,6 fois) et l'ASC (5 fois) de la simvastatine ont été significativement augmentées.
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p.ex., kétoconazole, itraconazole, ritonavir, clarithromycine)	T	↑ concentration plasmatique de diltiazem	Les inhibiteurs puissants du CYP3A4 peuvent significativement augmenter les concentrations plasmatiques de diltiazem. Le diltiazem doit donc être utilisé avec prudence avec ces agents et une surveillance du traitement est nécessaire. Un ajustement approprié de la dose de diltiazem peut être nécessaire.
Théophylline	T	↑ antihypertenseur	Augmentation des effets antihypertenseurs.
Produit de contraste pour examen d'imagerie utilisant les rayons X	T	↑ Hypotension	Les effets cardiovasculaires d'un bolus intraveineux de produit de contraste ionique pour examen d'imagerie utilisant les rayons X, comme une hypotension, peuvent être accrus chez les patients traités par diltiazem. Il faut faire preuve d'une prudence particulière chez les patients qui reçoivent à la fois du diltiazem et un produit de contraste pour examen d'imagerie utilisant les rayons X.

Légende : E = Étude de cas ; EC = Essai clinique ; T = Théorique

### Autres antagonistes du calcium (vérapamil, nifédipine)

L'expérience clinique limitée semble suggérer que dans certaines conditions graves ne répondant pas de façon satisfaisante au vérapamil ou à la nifédipine, l'utilisation du diltiazem en concomitance avec l'un de ces produits peut s'avérer bénéfique.

## 9.5 Interactions médicament-aliment

### Alcool

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

### Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse peut augmenter les concentrations plasmatiques de diltiazem administré par voie orale chez certains patients. Le mécanisme proposé est l'inhibition par certains composants du jus de

*M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)*

pamplemousse du métabolisme de premier passage dépendant du CYP450 3A4 dans la paroi intestinale.

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

### **Multivitamines avec des minéraux**

Les produits contenant du calcium peuvent diminuer l'efficacité des inhibiteurs calciques en saturant les canaux calciques de calcium. Le chlorure de calcium a été utilisé pour traiter la toxicité aiguë sévère due au vérapamil. Il est recommandé de contrôler l'efficacité du traitement par un inhibiteur calcique lors de la co-administration avec des produits contenant du calcium.

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

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

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

On n'a pas établi si ce produit a un effet sur les résultats des examens de laboratoires

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

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

On croit que l'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments est lié à l'action cellulaire spécifique de l'inhibition sélective de l'influx transmembranaire d'ions calcium dans le muscle cardiaque et le muscle lisse vasculaire. Les processus contractiles de ces tissus dépendent du mouvement du calcium extracellulaire dans ces cellules à travers des canaux ioniques spécifiques. Le diltiazem bloque l'influx transmembranaire de calcium à travers le canal lent sans affecter dans une mesure significative l'influx transmembranaire de sodium à travers le canal rapide. Ceci entraîne une réduction des ions calcium libres disponibles dans les cellules des tissus susmentionnés. Le diltiazem n'altère pas le taux sérique total de calcium.

#### **Hypertension**

On croit que l'effet antihypertenseur du diltiazem est provoqué en grande partie par son action vasodilatatrice sur les vaisseaux sanguins périphériques provoquant une baisse de la résistance vasculaire périphérique.

#### **Angine de poitrine**

Le mécanisme exact par lequel le diltiazem soulage l'angine de poitrine n'a pas été entièrement déterminé, mais on pense qu'il est dû en grande partie à son action vasodilatatrice.

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

### **Effets hémodynamiques et électrophysiologiques**

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

*M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)*

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

Chez l'être humain, le diltiazem intraveineux en doses de 20 mg prolonge le temps de conduction AH et les périodes fonctionnelle et réfractaire effective du nœud AV d'environ 20%. L'administration orale chronique de diltiazem en doses allant jusqu'à 540 mg par jour a provoqué de petites augmentations de l'intervalle PR.

Des blocs AV du deuxième degré et du troisième degré ont été observés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Chez les patients souffrant de la maladie du sinus, le diltiazem prolonge de façon significative la durée du cycle sinusal (jusqu'à 50 % dans certains cas).

## 10.2 Pharmacodynamie

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

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

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

### Capsules de Chlorhydrate de Diltiazem à Libération Prolongée

Par rapport à un schéma de comprimés à libération immédiate à l'état d'équilibre, environ 93% du médicament est absorbé depuis les capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée. Lorsque les capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée étaient co-administrés avec un petit déjeuner à haute teneur en matières grasses, l'étendue de l'absorption du diltiazem n'était pas affectée ; cependant, la  $T_{max}$  s'est produite un peu plus tôt. La libération massive ne survient pas. La demi-vie d'élimination apparente après des doses uniques ou répétées est de 4 à 9,5 heures (moyenne de 6,5 heures).

Les capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée démontrent une pharmacocinétique non linéaire. L'augmentation de 120 à 240 mg de la dose quotidienne de capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée s'accompagne d'une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) de 2,4 fois. Lorsque la dose est augmentée de 240 mg à 360 mg, une augmentation de l'ASC de 1,5 heures est observée.

Dans une étude menée auprès de 14 sujets en bonne santé, les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre des capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée ont été comparés à ceux de CARDIZEM CD à une dose de 240 mg/jour. La biodisponibilité des capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée par rapport à CARDIZEM CD, d'après l'aire sous la courbe (ASC) moyenne du diltiazem, était de 124% (IC à 90% 111 à 139%). La  $C_{max}$  moyenne relative était de 121%.

### Observations in vitro

Le travail expérimental initial a révélé que le diltiazem était un vasodilatateur coronarien et périphérique. Le travail subséquent a confirmé que l'effet de relaxation des muscles lisses ainsi que l'effet inotrope négatif

*M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)*

du diltiazem découlaient de la capacité du médicament de bloquer le couplage excitation-contraction en inhibant la conduction des canaux calciques lents. Dans une étude de bain musculaire avec segments isolés d'artère coronaire humaine obtenus lors de la greffe cardiaque, le diltiazem a produit une relaxation presque complète des segments contractés par le potassium.

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

### **Observations in vivo**

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

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

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

## **10.3 Pharmacocinétique**

### **Hypertension**

Dans une étude à groupes parallèles, à double insu et contrôlée par placebo sur 198 patients souffrant d'hypertension essentielle faible à modérée, les capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée ont été administrées pendant 4 semaines. Les changements dans la pression artérielle diastolique mesurés à la concentration minimale (24 heures après la dose) pour le placebo, 90 mg, 180 mg et 360 mg étaient de -5,4, -6,3, -6,2 et -8,2 mm Hg, respectivement.

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

Dans une étude multicentrique à double insu, 181 patients atteints d'hypertension essentielle légère ou modérée contrôlée par capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée administrées en

*M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)*

monothérapie ont été randomisés pour recevoir la même dose de capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée ou de capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée. La moyenne des moindres carrés pour la différence de la pression artérielle diastolique à la concentration minimale entre les groupes de capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée et capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée regroupés était de 0,19 mm Hg (intervalle de confiance à 90% de -1,2 à 1,6 mm Hg). Les données basées sur les mêmes comparaisons de doses soutenaient ce résultat.

### **Angine de poitrine**

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

Les capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération prolongée ont augmenté les temps de tolérance à l'exercice dans un protocole d'exercice de Bruce, à la concentration minimale, 24 heures après l'administration. Les temps de tolérance à l'exercice ont augmenté de 14, 26, 41 et 33 secondes, respectivement, pour les groupes de patients traités par placebo, à raison de 120 mg, 240 mg et 360 mg/jour. À la concentration maximale, 8 heures après l'administration, les temps de tolérance à l'exercice ont augmenté de 13, 38, 64 et 53 secondes, respectivement, pour les groupes de patients traités par placebo, à raison de 120 mg, 240 mg et 360 mg/jour.

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

- Conserver les capsules M-DILTIAZEM T à température ambiante (15 à 30°C).
- Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

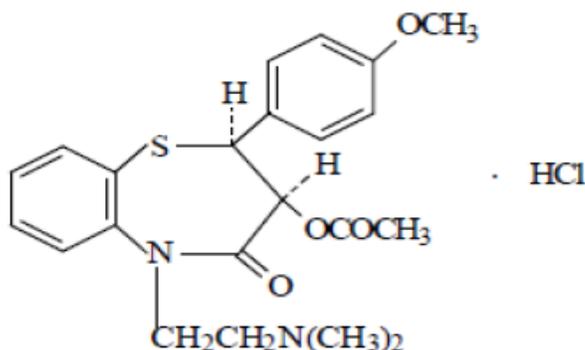
N/D

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Nom propre :	chlorhydrate de diltiazem
Nom chimique :	(2S-cis)-3-(Acétyloxy)-5-[2-(diméthylamino)éthyl]-2,3-dihydro-2-(4-méthoxyphényl)-1,5- benzothiazépine-4(5H)-one.monochlorhydrate Acétate de (+)-5-[2-(Diméthylamino) éthyle]-cis-2,3-dihydro-3-hydroxy-2-(p-méthoxyphényl)-1,5- benzothiazépine-4(5H)-one, monochlorhydrate
Formule moléculaire :	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S·HCl
Masse moléculaire :	450,98 g/mol
Formule structurelle :	



#### Propriétés physico-chimiques

Description :	Le chlorhydrate de diltiazem se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche inodore ou de petits cristaux.
Solubilité :	Il est facilement soluble dans l'acide formique, peu soluble dans l'éthanol déshydraté et insoluble dans l'éther.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

Aucune donnée clinique n'est disponible.

#### 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

##### Conditions à jeun

Une étude de bioéquivalence à double insu, équilibrée, randomisée, à dose unique, à trois traitements, à trois séquences, à trois périodes, croisée, d'une dose orale de 1 x 360 mg de M-DILTIAZEM T (chlorhydrate de diltiazem) Capsules à Libération Prolongée USP 360 mg (Mantra Pharma Inc.) et de deux produits de référence, TIAZAC® (chlorhydrate de diltiazem) Capsules à Libération Prolongée USP 360 mg (Forest Pharmaceuticals Inc., une filiale de Forest Laboratories, Inc., St. Louis, Missouri) et TIAZAC® (chlorhydrate de diltiazem) Capsules à Libération Prolongée USP 360 mg (Valeant Canada LP, Québec, Canada), a été menée chez des sujets masculins asiatiques adultes et en bonne santé, à jeun. Les résultats de la comparaison entre M-DILTIAZEM T Capsules par Mantra Pharma Inc., et TIAZAC®

*M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)*

Capsules à Libération Prolongée par Valeant Canada LP, obtenus à partir de 41 volontaires ayant terminé l'étude, sont résumés dans le tableau suivant.

Diltiazem (1 x 360 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (%CV)				
Paramètre pharmacocinétique	TEST*	RÉFÉRENCE†	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
ASC <sub>T</sub> (h*ng/ml)	4971,51 5322,65 (36,41)	4875,53 5276,73 (40,49)	101,91	96,25 à 107,90
ASC <sub>I</sub> (h*ng/ml)	5086,25 5430,69 (35,71)	4969,76 5366,10 (39,87)	102,28	96,63 à 108,27
C <sub>max</sub> (ng/ml)	294,13 315,75 (38,32)	257,81 275,63 (38,70)	114,04	106,94 à 121,61
T <sub>max</sub> § (h)	6,00 (4,00 - 13,00)	7,02 (4,00 - 14,00)		
T <sub>1/2</sub> @ (h)	7,58 (18,85)	7,52 (19,33)		

\* M-DILTIAZEM T (chlorhydrate de diltiazem) Capsules à Libération Prolongée USP 360 mg de Mantra Pharma Inc.

† TIAZAC® (chlorhydrate de diltiazem) Capsules à Libération Prolongée USP 360 mg de Valeant Canada LP, acheté au Canada

§ Exprimé comme la médiane (fourchette) seulement

@ Exprimé comme la moyenne arithmétique (%CV) seulement

#### Conditions non à jeun

Une étude de bioéquivalence à double insu, équilibrée, randomisée, à dose unique, à trois traitements, à trois séquences, à trois périodes, croisée, d'une dose orale de 1 x 360 mg de M-DILTIAZEM T (chlorhydrate de diltiazem) Capsules à Libération Prolongée USP 360 mg (Mantra Pharma Inc.) et de deux produits de référence, TIAZAC® (chlorhydrate de diltiazem) Capsules à Libération Prolongée USP 360 mg (Forest Pharmaceuticals Inc., une filiale de Forest Laboratories, Inc., St. Louis, Missouri) et TIAZAC® (chlorhydrate de diltiazem) Capsules à Libération Prolongée USP 360 mg (Valeant Canada LP, Québec, Canada), a été menée sur des sujets masculins asiatiques adultes et en bonne santé, dans des conditions d'alimentation riche en graisses et en calories. Les résultats de la comparaison entre M-DILTIAZEM T Capsules par Mantra Pharma Inc., et TIAZAC® Capsules à Libération Prolongée par Valeant Canada LP, obtenus à partir de 39 volontaires ayant terminé l'étude, sont résumés dans le tableau suivant.

Diltiazem (1 x 360 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (%CV)				
Paramètre pharmacocinétique	TEST*	RÉFÉRENCE†	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
ASC <sub>T</sub> (h*ng/ml)	4661,49 4955,70 (34,08)	4761,05 5149,97 (37,96)	99,11	93,50 à 105,04
ASC <sub>I</sub> (h*ng/ml)	4752,96 5048,81 (33,92)	4846,36 5234,69 (37,58)	99,22	93,65 à 105,12
C <sub>max</sub> (ng/ml)	332,43 346,70 (27,60)	360,15 376,29 (29,05)	94,03	89,42 à 98,87
T <sub>max</sub> § (h)	5,50 (5,00 - 13,00)	5,50 (4,00 - 13,00)		
T <sub>½</sub> @ (h)	7,25 (20,29)	7,10 (19,43)		

\* M-DILTIAZEM T (chlorhydrate de diltiazem) Capsules à Libération Prolongée USP 360 mg de Mantra Pharma Inc.

† TIAZAC® (chlorhydrate de diltiazem) Capsules à Libération Prolongée USP 360 mg de Valeant Canada LP, acheté au Canada

§ Exprimé comme la médiane (fourchette) seulement

@ Exprimé comme la moyenne arithmétique (%CV) seulement

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est nécessaire pour ce médicament.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Toxicité aiguë

Tableau 3 : Toxicité aiguë

Voie	Animal	Sexe	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	DL <sub>50</sub> 95% Limites de confiance (mg/kg)
Orale	Souris Rats	M&F M&F	415 à 700	(343 à 736)
			560 à 810	(505 à 1004)
s.c.	Souris	M&F	260-550	(220-672)
i.p.	Souris Rats	M&F	187211	(165 à 211)
		M&F		(155 à 287)

M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)

Voie	Animal	Sexe	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	DL <sub>50</sub> 95% Limites de confiance (mg/kg)
i.v.	Souris	M&F	58 à 61	(52 à 69)
	Rats	M&F	38 à 39	(34 à 44)

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

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

### Toxicité subaiguë

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

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

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

### 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 moindre, les mâles avaient cessé d'être exposés à 20 mois. L'examen macroscopique et histopathologique n'a révélé aucune incidence, liée au traitement, de lésions néoplasiques ou autres lésions toxiques.

Les rats ont reçu 6,25, 25, ou 100 mg/kg/jour de diltiazem pendant 24 mois. Un groupe supplémentaire a reçu 200 mg/kg pendant 12 mois. Le traitement a été arrêté à 23 mois chez les femelles recevant 100 mg/kg en raison de la survie moindre. Les femelles présentaient un gain pondéral supérieur à 100 et 200 mg/kg, la consommation d'aliments était accrue chez les deux sexes à ces niveaux posologiques. Les données sur le poids des organes ont révélé une augmentation significative du poids du foie pour les rats des deux sexes ayant reçu 200 mg/kg. L'évaluation microscopique a révélé des signes de vacuolisation cytoplasmique hépatique liée à la dose chez des rats traités par des doses de 100 et de 200 mg/kg/jour et tués à 12 mois. À 24 mois, les résultats étaient similaires chez les animaux témoins et traités. Aucune augmentation de l'incidence de lésions néoplasiques ou autres lésions toxiques n'a été observée chez les rats traités par diltiazem.

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

### Mutagénicité

Aucun changement mutagène n'a été observé dans le test de recombinaison et deux essais de *M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)*

mutagénicité inverse Test d'Ames.

## Toxicologie pour la reproduction et le développement

Tableau 4 : Résultats chez les souris

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

**Tableau 5 : Résultats chez les rats**

Voie	Doses mg/kg	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez la progéniture
Orale	10, 30, 100	Jour 6 à 15	Aucun effet tératogène.
Orale	Doses uniques de 300, 400, 600	Un des jours 9 à 14	Incidence significative de malformations squelettiques impliquant les vertèbres et les sternèbres lors de l'administration de 400 mg/kg au jour 11.  Un œdème général, une queue courte ou absente ont été observés lors de l'administration de 600 mg/kg au jour 12.
Intrapéritonéale	0,2, 2,0, 20, 40, 80	Jour 9 à 14	Une brachydactyle et un hématome de la patte avant et de la queue ainsi qu'un taux élevé de mortalité fœtale a été observés lors de l'administration de 80 mg/kg.
Intrapéritonéale	80	Jour 9 à 11	Anomalies vertébrales.
Intrapéritonéale	80	Jour 12 à 14	Brachydactyle, hématome de la patte avant et difformités de la queue ainsi que taux élevé de mortalité fœtale.
Intrapéritonéale	Doses uniques de 80	Un des jours 9 à 14	La mortalité fœtale a augmenté au jour 11, a atteint 100 % au jour 12 et a diminué par la suite.  L'administration de la dose de 80 mg/kg aux jours 13 et 14 a provoqué des difformités des membres et de la queue.  L'administration de la dose de 80 mg/kg au jour 11 a provoqué des difformités de la colonne vertébrale.
	Doses uniques de 40	Un des jours 11 à 14	Aucun effet tératogène.

**Tableau 6 : Résultats chez les lapins**

Voie	Doses mg/kg	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez la progéniture
Orale	17,5, 35, 70	Jour 6 à 18	L'administration de 35 mg/kg a produit une augmentation significative des malformations squelettiques. Toutes les mères enceintes ont avorté entre les jours 21 et 25 de la gestation lors de l'administration de 70 mg/kg.
Intrapéritonéale	6,3, 12,5, 25	Jour 7 à 16	La mortalité fœtale a considérablement augmenté à 12,5 mg/kg et atteint 100 % à 25 mg/kg. L'administration de 12,5 mg/kg a provoqué des défauts du squelette et des malformations externes. Leur incidence n'était pas statistiquement significative en raison du faible nombre de fœtus survivants.

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

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

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. <sup>P</sup>rTIAZAC® (Capsules de Chlorhydrate de Diltiazem à Libération Prolongée) 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg, et 360 mg, numéro de contrôle de la soumission 266363, Monographie du Produit, Bausch Health, Canada Inc. (2022, 12, 21)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### **PrM-DILTIAZEM T**

#### **Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem**

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

#### **Pour quoi M-DILTIAZEM T est-il utilisé ?**

M-DILTIAZEM T est utilisé chez les adultes pour :

- traiter la pression artérielle élevée d'intensité légère à modérée.
- contrôler les douleurs thoraciques qui se produisent le plus souvent lors d'une activité physique ou d'un stress émotionnel (angine de poitrine stable chronique). Il peut être utilisé avec d'autres médicaments contre la douleur thoracique lorsque ces médicaments n'apportent pas suffisamment de bénéfices à eux seuls. M-DILTIAZEM T est normalement utilisé chez les patients qui ont essayé d'autres traitements pour leur douleur thoracique, mais qui n'ont pas obtenu de bénéfices positifs ou qui ont eu de mauvais effets indésirables.

#### **Comment M-DILTIAZEM T agit-il ?**

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

- M-DILTIAZEM T dilate les artères, ce qui permet au sang de s'écouler librement dans celles-ci. Cela aide à faire baisser la pression artérielle.
- M-DILTIAZEM T diminue la quantité d'oxygène dont les muscles de votre cœur ont besoin. Cela aide à contrôler les douleurs thoraciques.

#### **Quels sont les ingrédients dans M-DILTIAZEM T ?**

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de diltiazem

Ingrédients non médicinaux : Alcool isopropylique, chlorure de méthylène, citrate de triéthyle, dioxyde de titane, éthylcellulose, gélatine, hypromellose, laurylsulfate de sodium, sphères de sucre (sphères pharma A), talc.

De plus, les différentes concentrations de M-DILTIAZEM T peuvent également contenir un ou plusieurs des colorants suivants : D&C Jaune #10, FD&C Bleu #1, FD&C Rouge #3, FD&C Vert #3.

#### **M-DILTIAZEM T est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

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

#### **Ne prenez pas M-DILTIAZEM T si :**

*M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)*

- vous êtes allergique au diltiazem ou à tout autre ingrédient contenu dans M-DILTIAZEM T ou son conteneur.
- vous présentez un trouble du rythme cardiaque et vous n'avez pas de stimulateur cardiaque.
- vous avez une pression artérielle très faible (pression systolique inférieure à 90 mm Hg).
- vous avez un rythme cardiaque très lent (moins de 40 battements / minute).
- vous avez eu une crise cardiaque et souffrez maintenant d'une insuffisance cardiaque causée par du liquide dans vos poumons.
- vous êtes enceinte ou prévoyez de devenir enceinte.
- vous êtes une femme en âge de procréer, à moins que vous et votre professionnel de la santé ayez décidé que vous devriez prendre M-DILTIAZEM T.
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter.
- vous prenez les médicaments suivants :
  - Dantrolène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires sévères ou les fortes fièvres ;
  - Ivabradine, utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque ;
  - Mésylate de lomitapide, utilisé pour traiter le taux élevé de cholestérol dans le sang.

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

- avez une maladie rénale, hépatique ou cardiaque.
- avez récemment subi une crise cardiaque.
- avez un taux élevé de sucre dans le sang ou le diabète.
- êtes à risque de développer une obstruction intestinale.
- avez 65 ans ou plus.
- avez des antécédents d'insuffisance cardiaque, un nouvel essoufflement, un rythme cardiaque lent ou une pression artérielle basse. Des cas de lésions rénales chez des patients souffrant de ces conditions ont été rapportés.
- avez de l'asthme ou d'autres problèmes respiratoires. M-DILTIAZEM T peut aggraver vos symptômes après une augmentation de la dose.

**Autres mises en garde à connaître :**

**M-DILTIAZEM T peut provoquer des effets indésirables graves, y compris :**

- **Problèmes rénaux** : M-DILTIAZEM T peut provoquer des problèmes rénaux, même aux doses prescrites. Vous êtes plus à risque si vous souffrez d'insuffisance cardiaque, d'un rythme cardiaque très lent ou d'une pression artérielle très basse.
- **Hyperglycémie** (taux élevé de sucre sanguin) : M-DILTIAZEM T peut affecter votre taux de sucre sanguin. Si vous êtes diabétique, surveillez étroitement votre glycémie pendant que vous prenez M-DILTIAZEM T et rapportez tout résultat inhabituel à votre professionnel de la santé.

Voir le tableau **Effets indésirables graves et mesures à prendre**, pour plus d'informations sur ces effets *M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)*

et d'autres effets indésirables graves.

**Chirurgie :** Dites à tout médecin, dentiste, pharmacien ou professionnel de la santé que vous consultez, que vous prenez ce médicament. Ceci est particulièrement important si vous prévoyez de subir une chirurgie (notamment des procédures dentaires).

**Grossesse :**

- Évitez de tomber enceinte pendant que vous prenez M-DILTIAZEM T. Si vous pouvez tomber enceinte, vous devez utiliser un moyen de contraception efficace pendant votre traitement. Discutez avec votre professionnel de la santé du meilleur type de contraception à utiliser pendant que vous prenez M-DILTIAZEM T.
- La prise de M-DILTIAZEM T pendant la grossesse peut nuire à votre bébé à naître. Votre professionnel de la santé discutera des risques avec vous.
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte, arrêtez de prendre M-DILTIAZEM T et informez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé.

**Allaitement :** M-DILTIAZEM T passe dans le lait maternel et peut donc nuire à votre bébé. N'allaitiez pas pendant votre traitement par M-DILTIAZEM T. Discutez avec votre professionnel de la santé des façons de nourrir votre bébé pendant cette période.

**Adultes (65 ans ou plus) :** Des effets indésirables tels que le gonflement des bras ou des jambes, le rythme cardiaque irrégulier, les étourdissements, les éruptions cutanées et les mictions fréquentes peuvent se produire plus fréquemment. Votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose de M-DILTIAZEM T. Il surveillera également votre santé pendant et après le traitement.

**Bilans et tests :**

- Vous devez régulièrement consulter votre professionnel de la santé pendant que vous prenez M-DILTIAZEM T afin de surveiller votre santé. Il va :
  - faire des tests sanguins et urinaires pour vérifier la santé de votre foie et votre rein, ainsi que le taux de sucre dans votre sang ;
  - vérifiez vos poumons et vérifiez si vous avez des problèmes respiratoires.
- M-DILTIAZEM T peut provoquer des résultats de tests sanguins anormaux. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des tests sanguins et interprétera les résultats.

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

**Interactions médicamenteuses graves**

**Ne pas prendre M-DILTIAZEM T avec :**

- Dantrolène, utilisé pour traiter les spasmes musculaires sévères ou les fortes fièvres ;
- Ivabradine, utilisée pour traiter l'insuffisance cardiaque ;
- Mésylate de lomitapide, utilisé pour traiter le taux élevé de cholestérol dans le sang.

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

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

- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques dont le nom se termine par « azole » ;
- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, tels que la rifampicine, l'érythromycine, la clarithromycine ;
- médicaments utilisés pour traiter la pression artérielle élevée, tels que les antagonistes alpha, les bêtabloquants ;
- médicaments pour le cœur tels que l'amiodarone, la digoxine, la digitaline, la flécaïnide, la nifédipine, la propafénone, la quinidine, le vérapamil ;
- médicaments utilisés pour traiter les douleurs thoraciques (angine de poitrine), tels que les nitrates à action courte ou longue ;
- médicaments utilisés pour traiter les crises, tels que la carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital ;
- médicaments utilisés pour abaisser le taux sanguin de cholestérol, tels que les « statines » ;
- médicaments utilisés pour réduire l'acide gastrique et traiter les ulcères de l'estomac ou des intestins, tels que la cimétidine, la ranitidine ;
- médicaments utilisés pour traiter l'inflammation, tels que les corticostéroïdes (y compris la méthylprednisolone) ;
- l'acide acétylsalicylique (ASA ou ASPIRINE) ou des médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins, tels que le ticagrélol, le cilostazol, le clopidogrel, le dipyridamole, la ticlopidine, la warfarine ;
- somnifères, tels que les benzodiazépines (midazolam, triazolam) ;
- anesthésiques ;
- cyclosporine, utilisée pour contrôler le système immunitaire ;
- lithium, utilisé pour traiter les troubles bipolaires ;
- imipramine, utilisé pour traiter la dépression ;
- théophylline, utilisée pour traiter l'asthme ou d'autres maladies pulmonaires ;
- terfénaire, utilisée pour traiter les allergies ;
- ritonavir, utilisé pour traiter le VIH/SIDA ;
- produits qui contiennent du calcium, tels que des multivitamines avec des minéraux.
- Agents de contraste pour examen d'imagerie utilisant les rayons X.

### Alcool

La consommation d'alcool pendant le traitement par M-DILTIAZEM T peut entraîner une baisse de la pression artérielle et des étourdissements lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout. Ceux-ci sont plus susceptibles de se produire après la première dose ou lorsque la dose est augmentée. Informez votre médecin si vous présentez des étourdissements, des évanouissements, une baisse de la pression artérielle ou une accélération du rythme cardiaque.

### Jus de pamplemousse

La consommation de jus de pamplemousse pendant la prise de M-DILTIAZEM T peut provoquer des maux  
*M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)*

de tête, un rythme cardiaque irrégulier, un œdème (gonflement), une prise de poids non expliquée, et des douleurs thoraciques. Dites à votre médecin si cela vous arrive.

Votre médecin pourrait vous recommander d'éviter le jus de pamplemousse pendant que vous prenez M-DILTIAZEM T.

### **Comment prendre M-DILTIAZEM T :**

- Prenez M-DILTIAZEM T exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- M-DILTIAZEM T est pris une fois par jour, à peu près à la même heure.
- NE PAS mâcher ou écraser les capsules M-DILTIAZEM T.

### **Dose habituelle :**

**Pression artérielle élevée :** la dose de départ habituelle est de 180 à 240 mg une fois par jour. Une dose de 120 mg par jour peut être utilisée chez certains patients. Dose maximale : 360 mg par jour.

**Douleur thoracique (angine de poitrine) :** votre médecin décidera la dose qui est appropriée pour vous. La dose de départ habituelle est de 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 une fois par jour.

### **Surdosage :**

Les signes d'un surdosage de M-DILTIAZEM T comprennent :

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

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

### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue. Ne pas prendre deux doses en même temps.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à M-DILTIAZEM T ?**

Ceux-ci ne sont pas tous les effets indésirables éventuels que vous pourriez ressentir lors de la prise de M-DILTIAZEM T. Si présentez un effet indésirable non mentionné ici, contactez votre professionnel de la santé.

*M-DILTIAZEM T (Capsules à libération prolongée de chlorhydrate de diltiazem)*

- Mal de tête, étourdissement, malaise ;
- Nausées (sensation de vomissement) ;
- Bouffées de chaleur (rougeur du visage) ou sensation de chaleur inhabituelle ;
- Éruption cutanée ;
- Gonflement temporaire ;
- Fatigue ou faiblesse inhabituelle
- Maux d'estomac ou indigestion.

<b>Effets indésirables graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez avec votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Réaction allergique</b> : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à avaler ou respirer			√
Rythme cardiaque rapide, lent ou irrégulier		√	
<b>Hypotension</b> (pression artérielle faible) : étourdissement, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peuvent se produire lorsque vous passez de la position couché ou assise à la position debout).	√		
<b>Œdème périphérique</b> : (gonflement des jambes ou des mains) : jambes, chevilles ou mains gonflées ou enflées, sensation de lourdeur, de maux ou de raideur	√		
<b>Infection des voies respiratoires</b> : (un rhume) : nez qui coule ou bouché, mal de gorge, toux, congestion des sinus, courbatures, maux de tête, éternuements, fièvre, sensation générale de malaise		√	
<b>PEU FREQUENT</b>			
<b>Angine de poitrine</b> (douleur thoracique) : gêne dans l'épaule, le bras, le dos, la gorge, la mâchoire ou les dents ; douleur ou pression au niveau de la		√	

Effets indésirables graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
poitrine			
<b>Dépression</b> : (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficultés à dormir ou sommeil excessif, changements dans l'appétit ou le poids, sentiments de dévalorisation, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, retrait des situations sociales, de la famille, des réunions et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou de suicide. Si vous avez des antécédents de dépression, votre dépression peut s'aggraver	√		
<b>Problèmes oculaires</b> : vision trouble, perte de vision dans l'œil, sensibilité accrue des yeux à la lumière, douleur oculaire ou yeux rouges, gonflement et démangeaisons des paupières	√		
<b>Bloc cardiaque</b> (une maladie dans le système électrique du cœur) : sensation de tête légère, évanouissement, rythme cardiaque irrégulier			√
<b>Insuffisance cardiaque</b> : Essoufflement, fatigue et faiblesse, gonflement des jambes, des chevilles et des pieds, toux, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, réduction de la capacité à faire de l'exercice		√	
<b>Hyperglycémie</b> : (pression artérielle élevée) : soif et faim accrues, mictions fréquentes, soif et maux de tête dus à la faim, vision trouble, fatigue	√		
<b>RARE</b>			

Effets indésirables graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Problèmes rénaux :</b> nausées, vomissements, fièvre, gonflement des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution de la production d'urine, sang dans l'urine, éruption cutanée, prise de poids (due à la rétention d'eau), perte d'appétit, résultats anormaux des tests sanguins, changements dans l'état mental (sommolence, confusion, coma).		√	
<b>Problèmes hépatiques :</b> jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, maux d'estomac, gonflement, nausées, vomissements, fatigue inhabituelle		√	
<b>Réactions cutanées graves :</b> fièvre, éruption cutanée grave, gonflement des ganglions lymphatiques, sensation d'avoir la grippe, cloques et peau qui pèle pouvant commencer dans et autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux et s'étendre à d'autres parties du corps ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne au niveau de la poitrine, sensation de soif, miction moins fréquente, moins d'urine			√

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

<p><b>Déclaration des effets secondaires</b></p> <p>Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<a href="https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html">https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html</a>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;</li> </ul> <p>ou</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.</li> </ul> <p><b>REMARQUE :</b> Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le</p>
--

*traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Entreposage :**

Conserver les capsules M-DILTIAZEM T à température ambiante (15 à 30°C).

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

**Pour en savoir davantage au sujet de M-DILTIAZEM T :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ; 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 Du Lux, Suite 201

Brossard, Quebec

J4Y 0E3

Dernière révision : 18 mars 2024