

MONOGRAPHIE DU PRODUIT  
INCLUANT RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

**P<sup>r</sup>TEVA-DILTIAZEM CD**

Gélules à libération contrôlée de chlorhydrate de diltiazem  
Capsules à Libération Contrôlée, 120 mg, 180 mg, 240 mg et 300 mg, voie orale  
USP

Agent antihypertenseur  
Agent antiangineux

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court,  
Toronto, Ontario  
M1B 2K9

Date de première autorisation :  
16 décembre 2010

Date de révision :  
7 octobre 2024

Numéro de contrôle de la soumission : 289856

## CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS DANS L'ÉTIQUETAGE

[2. CONTRE-INDICATIONS](#)

10/2024

### TABLE DES MATIÈRES

Les rubriques et les sous-rubriques qui ne sont pas applicables au moment de l'autorisation ne sont pas indiquées

<b>CHANGEMENTS IMPORTANTS RÉCENTS DANS L'ÉTIQUETAGE</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE 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	6
4.5 Dose oubliée	6
<b>5 SURDOSAGE</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Allaitement	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b>	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables des essais cliniques	12
8.5 Effets indésirables post-commercialisation	15

<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>16</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	16
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	16
9.3	Interactions médicament-comportement.....	17
9.4	Interactions médicament-médicament.....	17
9.5	Interactions médicament-aliment.....	26
9.6	Interactions médicament -herbe.....	27
9.7	Interactions médicamenteuses observées lors d'essais en laboratoire.....	27
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>27</b>
10.1	Mécanisme d'action.....	27
10.2	Pharmacodynamique.....	28
10.3	Pharmacocinétique.....	28
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION .....</b>	<b>30</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION.....</b>	<b>30</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>31</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>31</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>31</b>
14.2	Études comparatives de biodisponibilité .....	31
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>36</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>36</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DES PRODUITS À L'APPUI.....</b>	<b>44</b>
<b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>		<b>45</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

TEVA-DILTIAZEM CD (Gélules à libération contrôlée de chlorhydrate de diltiazem) est indiqué dans les cas suivants :

- Angine de poitrine  
TEVA-DILTIAZEM CD 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. TEVA-DILTIAZEM CD 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](#)).
- Hypertension  
TEVA-DILTIAZEM CD est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère à modérée. La sécurité concernant l'utilisation concomitante de diltiazem avec d'autres agents antihypertenseurs n'a pas été établie.

#### **1.1 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : Sur la base des données soumises et examinées par Santé Canada, la sécurité et l'efficacité de TEVA-DILTIAZEM CD chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les patients pédiatriques et son utilisation n'est pas recommandée.

#### **1.2 Personnes âgées**

La pharmacocinétique du diltiazem chez les patients âgés n'a pas été pleinement élucidée. Les résultats préliminaires chez les patients âgés (de plus de 65 ans) suggèrent qu'une posologie plus faible pourrait être nécessaire dans ce groupe d'âge (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

TEVA-DILTIAZEM CD 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 (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.
- Allaitement
- Utilisation concomitante de dantrolène sous forme de perfusion.
- Utilisation concomitante d'ivabradine.
- 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

- Personnes âgées [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#))
- Maladie rénale (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Maladie hépatique (voir [4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Exclure la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#))
- Traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par le système du CYP450 (voir [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#), [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#), et [9.4 Interactions médicament-médicament](#))

### 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

#### 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.

Les patients contrôlés par le diltiazem seul ou en combinaison avec d'autres médicaments peuvent être passés en toute sécurité aux capsules TEVA-DILTIAZEM CD à la dose quotidienne totale équivalente la plus proche. Une titration ultérieure à des doses plus élevées ou plus faibles peut être nécessaire et doit être initiée selon les indications cliniques.

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.

#### Hypertension

La posologie doit être individualisée en fonction de la tolérance et de la réactivité du patient

aux capsules TEVA-DILTIAZEM CD. 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 peuvent 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. La gamme posologique habituelle étudiée dans les essais cliniques était de 240 à 360 mg une fois par jour.

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

La posologie de TEVA-DILTIAZEM CD 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](#) en ce qui concerne l'utilisation avec des bêtabloquants.

Posologie chez les patients âgés

La pharmacocinétique du diltiazem chez les patients âgés n'a pas été pleinement élucidée. Les résultats préliminaires chez les patients âgés (de plus de 65 ans) suggèrent qu'une posologie plus faible pourrait être nécessaire dans ce groupe d'âge. (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Il existe peu de données disponibles concernant les besoins posologiques chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. En cas d'utilisation de diltiazem chez ces patients, la posologie doit être soigneusement et progressivement ajustée en fonction de la tolérance et de la réponse des patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### **4.4 Administration**

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

#### **4.5 Dose oubliée**

Si une dose de ce médicament a été oubliée, elle doit être prise dès que possible. Cependant, s'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, sautez la dose oubliée et poursuivez le schéma posologique habituel.

### **5 SURDOSAGE**

Il y a eu des rapports de surdosage de diltiazem à des quantités variant entre < 1 à 18 g. Dans les cas ayant une issue fatale, la majorité impliquait l'ingestion de plusieurs médicaments.

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

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 données limitées suggèrent que la plasmaphérese ou l'hémoperfusion au charbon pourraient accélérer l'élimination du diltiazem. 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** : Administrer des liquides et des vasopresseurs (p.ex., dopamine ou noradrénaline). Le traitement et la posologie réels doivent dépendre de la gravité de la situation clinique.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer 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	Capsule / 120 mg, 180 mg, 240 mg, 300 mg de Chlorhydrate de Diltiazem	acétate de tributyle de citrate, dispersion de copolymère d'amino méthacrylate, éthylcellulose, hypromellose, stéarate de magnésium, polysorbate 80, sphères de sucre, talc et citrate de triéthyle. L'enveloppe de la capsule contient les excipients non médicinaux suivants : oxyde de fer noir (180 mg, 240 mg et 300 mg), FD&C bleu #1, gélatine, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane.

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration / Composition	Ingrédients non médicinaux
		L'encre d'impression contient de l'oxyde de fer noir, de l'hydroxyde de potassium, du propylène glycol et de la gomme-laque

**Tableau 2 : Description**

TEVA-DILTIAZEM CD	Description
TEVA-DILTIAZEM CD 120 mg	pastilles blanches à blanc cassé remplies dans une capsule en gélatine dure de taille 2, avec une coiffe opaque de couleur bleu turquoise clair et un corps opaque de couleur bleu turquoise clair, portant l'impression HP 446 sur la coiffe et le corps en encre noire. Chaque capsule contient 120 mg de chlorhydrate de diltiazem.
TEVA-DILTIAZEM CD 180 mg	pastilles blanches à blanc cassé remplies dans une capsule en gélatine dure de taille 1, avec une coiffe opaque de couleur bleu et un corps opaque de couleur bleu turquoise clair, portant l'impression HP 447 sur la coiffe et le corps en encre noire. Chaque capsule contient 180 mg de chlorhydrate de diltiazem.
TEVA-DILTIAZEM CD 240 mg	pastilles blanches à blanc cassé remplies dans une capsule en gélatine dure de taille 0, avec une coiffe opaque de couleur bleu et un corps opaque de couleur bleu, portant l'impression HP 448 sur la coiffe et le corps en encre noire. Chaque capsule contient 240 mg de chlorhydrate de diltiazem.
TEVA-DILTIAZEM CD 300 mg	pastilles blanches à blanc cassé remplies dans une capsule en gélatine dure de taille 0, avec une coiffe opaque de couleur bleu et un corps opaque de couleur gris clair, portant l'impression HP 449 sur la coiffe et le corps en encre noire. Chaque capsule contient 300 mg de chlorhydrate de diltiazem.

Les capsules TEVA-DILTIAZEM CD de 120 mg, 180 mg, 240 mg et 300 mg sont fournies dans des bouteilles de 100 unités.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS



## Cardiovasculaire

### Conduction cardiaque

Le 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 (6 des 1208 patients ou 0,5%).

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

L'utilisation concomitante de diltiazem avec des agents connus pour affecter la conduction cardiaque (tels que les bêtabloquants, les digitaliques ou l'amiodarone) peut entraîner des effets additifs sur la conduction cardiaque (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Avant 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'automaticité,

ainsi que la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques, peuvent être potentialisées par les inhibiteurs calciques (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### Insuffisance cardiaque congestive

Étant donné que le diltiazem a un effet inotrope négatif in vitro et qu'il affecte la conduction cardiaque, le médicament doit être utilisé uniquement avec prudence et sous une supervision médicale attentive chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive ([2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

### 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 AV, 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 n'aient pas été étudiées dans l'infarctus aigu du myocarde rapporté, leur utilisation peut avoir des effets similaires à ceux du diltiazem à libération immédiate dans l'infarctus aigu du myocarde.

### **Endocrinien et 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, SGOT, SGPT 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'a 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.

### **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](#)).

## Reins

### 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 rapportées de manière peu fréquente. Si la réaction dermatologique persiste, le médicament doit être interrompu.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

TEVA-DILTIAZEM CD est contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer. 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.

Dans la progéniture de souris ayant reçu une dose orale unique de 50 ou 100 mg/kg le jour 12 de la gestation, l'incidence des fentes palatines et des membres malformés était significativement plus élevée. Une plus haute prévalence de malformations vertébrales était observée lors de l'administration au jour 9. Chez les rats, un taux de mortalité fœtale significativement plus élevé a été observé lorsque des doses de 200 et 400 mg/kg ont été administrées par voie orale pendant les jours 9 à 14 de la gestation. Les études avec une dose orale unique chez les rats ont révélé une incidence significative de malformations squelettiques dans la progéniture du groupe ayant reçu 400 mg/kg au jour 11. Chez les lapines, toutes les femelles gravides ayant reçu 70 mg/kg par voie orale du jour 6 au jour 18 de la gestation ont avorté ; à 35 mg/kg, une augmentation significative des malformations

squelettiques a été observée dans la progéniture (voir [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

### **7.1.2 Allaitement**

Il a été démontré que le diltiazem est excrété dans le lait maternel. Un rapport avec le diltiazem administré par voie orale suggère que les concentrations dans le lait maternel peuvent se rapprocher des concentrations sériques. Étant donné que la sécurité du diltiazem chez les nouveau-nés n'a pas été établie, il ne doit pas être administré à des femmes qui allaitent.

### **7.1.3 Enfants**

Enfants (< 18 ans) : Sur la base des données soumises et examinées par Santé Canada, la sécurité et l'efficacité de TEVA-DILTIAZEM CD chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies ; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les patients pédiatriques et son utilisation n'est pas recommandée.

### **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 (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

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

Angine de poitrine : Dans les essais contrôlés, des effets indésirables ont été rapportés chez 21,1% des patients et 2,2% des patients ont dû interrompre leur traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : bloc AV de premier degré (5,8%), étourdissements (3,0%), mal de tête (3,0%), asthénie (2,7%), bradycardie (2,5%), et angine de poitrine (1,6%).

Hypertension : Dans les essais contrôlés, des effets indésirables ont été rapportés chez 30,7% des patients et 2,1% des patients ont dû interrompre leur traitement. Les effets indésirables les plus fréquents étaient : maux de tête (8,7%) ; œdème (4,0%) ; bradycardie (3,7%) ; étourdissement (3,4%) ; anomalie sur l'ECG (2,9%) ; asthénie (2,6%) ; et bloc AV de premier degré (2,1%).

### **8.2 Effets indésirables des 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 contrôlée, administrées à des doses allant jusqu'à 360 mg par jour, a été évaluée chez 365 patients souffrant d'angine stable chronique et traités dans des essais cliniques contrôlés et ouverts. Des effets indésirables ont été rapportés chez 21,1% des patients et 2,2% des patients ont dû interrompre leur traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : bloc AV de premier degré (5,8%), étourdissements (3,0%), mal de tête (3,0%), asthénie (2,7%), bradycardie (2,5%), et angine de poitrine (1,6%).

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

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

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

Dermatologique : Éruption cutanée (0,8%).

Gastro-intestinal : Nausée (1,4%), diarrhée (0,5%).

Autre : Amblyopie (0,5%).

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été observés avec une incidence inférieure à 0,5% dans les essais cliniques : bloc de branche, tachycardie ventriculaire, anomalies sur l'ECG, extrasystoles supraventriculaires, douleurs thoraciques, syncope, hypotension orthostatique, paresthésie, tremblements, dépression, confusion mentale, impuissance, douleurs abdominales, constipation, troubles gastro-intestinaux, épistaxis, rigidité nucale, myalgie.

Hypertension

Une évaluation de la sécurité a été réalisée dans des études contrôlées chez 378 patients hypertendus traités avec les capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée à des doses allant jusqu'à 360 mg par jour. Des effets indésirables ont été rapportés chez 30,7% des patients et 2,1% des patients ont dû interrompre leur traitement.

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

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

rapportés : Troubles hématologiques et du système lymphatique : Leucopénie

(1,1%)

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

Gastro-intestinal : Constipation (1,3%), dyspepsie (1,3%), diarrhée (1,3%).

Investigations : Augmentation de l'ALAT (0,8%).

Troubles du système nerveux et psychiatriques : Mal de tête (8,7%), étourdissements (3,4%), asthénie (2,6%), somnolence (1,3%), nervosité (1,1%).

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

Les effets indésirables supplémentaires suivants se sont produits à une incidence inférieure à 0,5% dans les essais cliniques : souffle systolique, extrasystoles supraventriculaires, migraine, tachycardie, augmentation de l'appétit, augmentation de poids, albuminurie, bilirubinémie, hyperuricémie, soif, insomnie, vertige, nausée, prurit, éruption cutanée, augmentation de la transpiration, polyurie, amblyopie, acouphène, et élévations de la créatine kinase, de la phosphatase alcaline et de l'ASAT.

#### **PROFIL DE SÉCURITÉ GLOBAL DE DILTIAZEM**

Dans les essais cliniques sur le diltiazem impliquant plus de 3300 patients, 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%).

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

Cardiovasculaire : Angine, arythmie, bloc de branche, tachycardie, extrasystoles ventriculaires, insuffisance cardiaque congestive, syncope, palpitations, bloc AV (deuxième ou troisième degré), hypotension, anomalies sur l'ECG.

Dermatologique : Pétéchies, prurit, photosensibilité, urticaire

Troubles oculaires : Amblyopie, irritation oculaire.

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

Troubles généraux et conditions au site d'administration : Malaise (rapportée comme un effet indésirable fréquent), douleur ostéoarticulaire.

Investigations : Élévations de l'ASAT, de l'ALAT, de la LDH et de la phosphatase alcaline (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), augmentation de la CPK.

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

Troubles du système nerveux et psychiatriques : Amnésie, dépression, troubles de la marche, nervosité, somnolence, hallucinations, paresthésie, changement de personnalité, acouphène, tremblements, rêves anormaux, insomnie.

Troubles rénaux et urinaires : Nycturie, polyurie.

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

Troubles de la fonction et de l'identité sexuelle : Impuissance, problèmes sexuels.

Troubles vasculaires : Hypotension orthostatique

### **8.5 Effets indésirables post-commercialisation**

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, 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 chlorhydrate de diltiazem reste à établir.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves
<ul style="list-style-type: none"><li>• Utilisation concomitante de dantrolène sous forme de perfusion</li><li>• Utilisation concomitante d'ivabradine</li></ul>

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Système du cytochrome P450

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.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

TEVA-DILTIAZEM CD est contre-indiqué en cas de co-administration avec le lomitapide mésylate, car cela peut augmenter les concentrations de lomitapide mésylate en raison de l'inhibition du CYP3A4 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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 rapport thérapeutique, et surtout chez les patients présentant une insuffisance rénale et / ou hépatique, peuvent nécessiter un ajustement au début ou à l'arrêt du diltiazem co-administré afin de maintenir des concentrations sanguines thérapeutiques optimales.

### **Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Dénomination propre/commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique ou médicaments antiplaquettaires tels que ticagrélor, cilostazol, clopidogrel, dipyridamole, ticlopidine.	T	↑ hémorragie	<p>En raison du risque accru de saignement dû à l'effet additif potentiel ou observé sur l'agrégation plaquettaire combiné à la vasodilatation ou à la prévention de la réponse vasoconstrictrice normale au saignement, l'administration concomitante d'acide acétylsalicylique ou de médicaments antiplaquettaires tels que le ticagrélor, le cilostazol et le clopidogrel avec le diltiazem doit être effectuée avec prudence. De plus, une interaction médicamenteuse est également plausible avec le dipyridamole et la ticlopidine</p> <p>Un ajustement de la posologie et une surveillance de la sécurité peuvent être nécessaires lorsque la co-administration ne peut être évitée.</p>
Alpha-antagonistes	T	↑ antihypertenseur	<p>Le traitement concomitant avec des <math>\alpha</math>-antagonistes peut provoquer ou aggraver l'hypotension.</p> <p>La combinaison de diltiazem et d'un <math>\alpha</math>-antagoniste ne doit être envisagée qu'en présence d'une surveillance stricte de la pression artérielle.</p>

Dénomination propre/commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Amiodarone, digoxine	EC	↑ bradycardie	Des anomalies graves du système de conduction, y compris des blocs cardiaques de différents degrés, un arrêt sinusal et un état de faible débit cardiaque de gravité potentiellement mortelle, ont été rapportées après l'utilisation concomitante du diltiazem et de l'amiodarone. Ces médicaments peuvent également avoir des effets additifs sur la conduction cardiaque et la contractilité. Une augmentation du risque de bradycardie est observée avec l'amiodarone. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'ils sont combinés avec le diltiazem, en particulier chez les sujets âgés et lors de l'utilisation de fortes doses.
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.

Dénomination propre/commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
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 additif 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%. Un risque accru de dépression a été rapporté lorsque le diltiazem est co-administré avec des bêtabloquants (voir <a href="#">8 EFFETS INDÉSIRABLES</a> )

Dénomination propre/commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Carbamazépine	EC	↓ carbamazépine Taux sérique	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 au diltiazem	Dans une étude effectuée auprès de six volontaires en bonne santé, une élévation significative des concentrations plasmatiques maximales (C <sub>max</sub> ) 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 augmentations plus faibles et non significatives. 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.

Dénomination propre/commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
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 traitement par méthylprednisolone et un ajustement de la dose peut être nécessaire.
Cyclosporine	EC	↑ concentration de cyclosporine dans les populations particulières	L'administration concomitante de diltiazem et de cyclosporine a entraîné une augmentation des concentrations de cyclosporine. 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. Une réduction de la posologie de la cyclosporine peut être nécessaire. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques de diltiazem n'a pas été évalué.

Dénomination propre/commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Dantrolène (perfusion)	EC	Effet de fibrillation ventriculaire 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> ).
Digitaliques	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, 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., avasimibe, carbamazépine, phénytoïne, rifampicine)	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		↑ ASC d'ivabradine (2 à 3 fois). Diminution supplémentaire de la fréquence cardiaque	L'utilisation en concomitance avec l'ivabradine est contre-indiquée en raison d'un effet de diminution du rythme cardiaque du diltiazem additionnel à celui de l'ivabradine (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a> )

Dénomination propre/commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
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 surveillance clinique étroite et par ECG.
Phénytoïne	C	↑ concentration plasmatique de phénytoïne	Lorsqu'il est co-administré avec la phénytoïne, le diltiazem peut augmenter la concentration sérique de phénytoïne, dans certains cas, de deux à trois fois, comme le rapportent des cas spontanés. Les signes et symptômes de la toxicité de la phénytoïne comprennent : nystagmus, ataxie, dysarthrie, tremblements, hyperréflexie, somnolence, léthargie, mauvaise articulation, vision trouble, nausées et vomissements. Il faut faire preuve de prudence lorsque le diltiazem et la phénytoïne sont co-administrés. Il est recommandé de surveiller la concentration sérique de phénytoïne.



Dénomination propre/commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
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 pendant 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 (lovastatine, pravastatine)	EC	↑ exposition à la lovastatine  Aucun effet sur la pravastatine	Dans une étude avec dix sujets, la co-administration de diltiazem avec la lovastatine a entraîné une augmentation de l'ASC et de la Cmax moyennes de la lovastatine de 3 à 4 fois par rapport à la lovastatine seule ; aucun changement de l'ASC et de la Cmax de la pravastatine n'a été observé lors de la co-administration du diltiazem. Les concentrations plasmatiques de diltiazem n'ont pas été significativement affectées par la lovastatine ou la pravastatine.

Dénomination propre/commune	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
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 ↑ bradycardie ↑ trouble de la conduction cardiaque	Les effets cardiovasculaires d'un bolus intraveineux de produit de contraste pour examen d'imagerie utilisant les rayons X, comme une hypotension, une bradycardie et des troubles de la conduction cardiaque, 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

#### 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

#### 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 pamplemousse du métabolisme de premier passage dépendant du CYP3A4 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 inexplicable 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 -herbe**

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

### **9.7 Interactions médicamenteuses observées lors d'essais en laboratoire**

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

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mécanisme 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.

#### 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 due à un spasme coronarien, le diltiazem augmente la livraison d'oxygène au myocarde en dilatant à la fois les grandes et les petites artères coronaires et en inhibant le spasme coronarien à des niveaux du médicament qui entraînent peu d'effet inotrope négatif. Les augmentations résultantes du flux sanguin coronaire sont accompagnées de réductions dose-dépendantes de la pression artérielle systémique et de diminutions de la résistance périphérique.

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.

### 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.

## 10.2 Pharmacodynamique

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.

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).

## 10.3 Pharmacocinétique

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

Des doses orales uniques de 30 à 120 mg de comprimés de chlorhydrate de diltiazem à libération immédiate entraînent des concentrations plasmatiques détectables dans les 30 à 60 minutes et des concentrations plasmatiques maximales 2 à 4 heures après l'administration du médicament. Il y a un écart par rapport à la linéarité de l'accumulation du diltiazem lorsque les comprimés de

diltiazem sont administrés à l'état d'équilibre chez des sujets normaux. Une dose quotidienne de 240 mg (60 mg QID) a donné des concentrations plasmatiques 2,3 fois plus élevées qu'une dose quotidienne de 120 mg (30 mg QID) et une dose quotidienne de 360 mg (90 mg QID) a montré des concentrations 1,7 fois plus élevées que la dose quotidienne de 240 mg.

Plus de 95% du médicament est absorbé à partir du diltiazem sous forme de capsules à libération contrôlée. Une dose unique de 360 mg de la capsule entraîne des concentrations plasmatiques détectables dans les 2 heures et des concentrations plasmatiques maximales entre 10 et 14 heures. Lorsque les capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée sont administrées avec un petit déjeuner à haute teneur en matières grasses, l'étendue de l'absorption du diltiazem n'était pas affectée mais plutôt retardée. La libération massive ne survient pas.

Un écart par rapport à la linéarité, similaire à celui observé avec les comprimés de diltiazem hydrochloride, est observé. L'augmentation de 120 à 240 mg de la dose quotidienne de capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée s'accompagne d'une augmentation de l'aire sous la courbe (ASC) de 2,7 fois. Lorsque la dose est augmentée de 240 mg à 360 mg, une augmentation de l'ASC de 1,6 heures est observée.

Une étude comparant des patients présentant une fonction hépatique normale à des patients atteints de cirrhose hépatique a noté une augmentation de la demi-vie et une augmentation de la biodisponibilité de 69% chez les patients présentant une altération hépatique. Une étude avec une dose unique chez des patients présentant une fonction rénale sévèrement altérée n'a montré aucune différence dans la demi-vie du diltiazem par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale. (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### **Absorption**

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%.

### **Distribution**

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.

### **Métabolisme**

Les voies métaboliques du diltiazem comprennent la N- et O--déméthylation (par le cytochrome P-450), la déacétylation (par estérases plasmatiques et tissulaires), outre la conjugaison (parsulfatation et glucuronidation). Les études in vitro ont démontré que le CYP 3A4 est le principal isoenzyme du CYP impliqué 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.

## **Élimination**

Le diltiazem subit un métabolisme hépatique intensif dans lequel seulement 2 à 4% du médicament apparaît inchangé dans l'urine et 6 à 7% apparaît sous forme de métabolites. La demi-vie d'élimination apparente après des doses uniques ou répétées est de 5 à de 8 heures.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION**

Conserver à une température comprise entre 15°C et 30 °C et protéger de l'humidité. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

## **12 INSTRUCTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION**

N/D

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

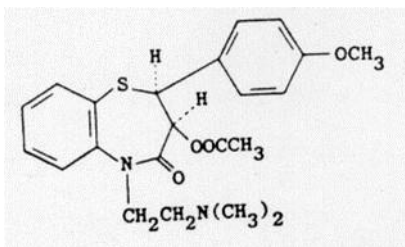
### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de Diltiazem

Dénomination chimique : 1,5-benzothiazépine-4(5H)-one, 3-(acétoxy)-5-[2-(diméthylamino)éthyl]-2,3-dihydro-2-(4-méthoxyphényl)-, monohydrochlorure, (+)-cis-

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>·HCl, 450,98 g/mol



Formule structurelle :

#### Propriétés physico-chimiques

Description : Poudre cristalline blanche inodore ou petits cristaux

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

### 14 ESSAIS CLINIQUES

Aucune donnée clinique n'est disponible.

#### 14.2 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude comparative de biodisponibilité à double insu, randomisée, à double sens, à dose unique et croisée des capsules TEVA-DILTIAZEM CD 300 mg à libération contrôlée (Teva Canada Limitée) et des capsules <sup>Pr</sup>Apo-Diltiaz<sup>®</sup> CD 300 mg à libération contrôlée (Apotex Inc.) a été menée chez des sujets adultes masculins en bonne santé et à jeun. Les données comparatives sur la biodisponibilité des 42 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ**

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

<sup>1</sup> TEVA-DILTIAZEM CD (Gélules à libération contrôlée de chlorhydrate de diltiazem), 300 mg (Teva Canada Limitée)

<sup>2</sup> PrApo-Diltiaz<sup>®</sup> CD (Capsules de Chlorhydrate de Diltiazem à Libération Contrôlée), 300 mg (Apotex Inc.)

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

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

Une étude comparative de biodisponibilité à double insu, randomisée, à double sens, à dose unique et croisée des capsules TEVA-DILTIAZEM CD 300 mg à libération contrôlée (Teva Canada Limitée) et des capsules PrApo-Diltiaz<sup>®</sup> CD 300 mg à libération contrôlée (Apotex Inc.) a été menée chez des sujets adultes masculins en bonne santé dans des conditions d'alimentation riche en graisses et en calories. Les données comparatives sur la biodisponibilité des 43 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ**

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



Diltiazem (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	8,56 (21,12)	8,44 (20,84)		

<sup>1</sup> TEVA-DILTIAZEM CD (Gélules à libération contrôlée de chlorhydrate de diltiazem), 300 mg (Teva Canada Limitée)

<sup>2</sup> PrApo-Diltiaz<sup>®</sup> CD (Capsules de Chlorhydrate de Diltiazem à Libération Contrôlée), 300 mg (Apotex Inc.)

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

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

Une étude comparative de biodisponibilité, randomisée, à double sens, à dose unique et croisée des capsules APO-DILTIAZ CD 300 mg à libération contrôlée (Apotex Inc.) et des capsules PrCARDIZEM<sup>®</sup> CD 300 mg à libération contrôlée (Nordic Laboratories Inc.) a été menée chez des sujets adultes masculins en bonne santé et non à jeun. Les données comparatives sur la biodisponibilité des 15 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ**

Diltiazem (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Ratio en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90% Intervalle
ASC <sub>T</sub> (ng.h/ml)	2424,5 2787,0 (59,0)	2515,6 3000,8 (65,3)	96,4	83,6 – 111,1
ASC <sub>I</sub> (ng.h/ml)	2485,2 2856,1 (59,2)	2599,7 3097,5 (65,4)	95,6	83,2 – 109,8
C <sub>max</sub> (ng/ml)	134,9 155,0 (52,9)	121,7 141,3 (58,4)	110,8	93,6 – 131,3
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	8,4 (48,6)	16,0 (49,6)		
T <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h)	4,8 (28,3)	5,2 (28,4)		

<sup>1</sup> Capsules APO-DILTIAZ CD (chlorhydrate de diltiazem), à libération contrôlée, 300 mg (Apotex Inc.)

<sup>2</sup> Capsules PrCARDIZEM<sup>®</sup> CD (chlorhydrate de diltiazem), à libération contrôlée, 300 mg (Nordic Laboratories Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%)

Une étude comparative de biodisponibilité, randomisée, à double sens, à dose unique et croisée des capsules APO-DILTIAZ CD 300 mg à libération contrôlée (Apotex Inc.) et des capsules <sup>Pr</sup>CARDIZEM<sup>®</sup> CD 300 mg à libération contrôlée (Nordic Laboratories Inc.) a été menée chez des sujets adultes masculins en bonne santé et à jeun. Les données comparatives sur la biodisponibilité des 16 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ**

Diltiazem (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Ratio en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90% Intervalle
ASC <sub>T</sub> (ng.h/ml)	2036,5 2133,0 (29,6)	2027,1 2192,3 (38,1)	100,5	87,9 – 114,8
ASC <sub>i</sub> (ng.h/ml)	2065,7 2158,5 (29,1)	2044,0 2226,0 (38,5)	101,1	88,1 – 116,0
C <sub>max</sub> (ng/ml)	107,1 111,6 (28,9)	117,9 127,3 (38,8)	90,8	80,3 – 102,7
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	10,6 (57,2)	11,2 (51,7)		
T <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h)	5,6 (21,1)	6,0 (21,9)		

<sup>1</sup> Capsules APO-DILTIAZ CD (chlorhydrate de diltiazem), à libération contrôlée, 300 mg (Apotex Inc.)

<sup>2</sup> Capsules <sup>Pr</sup>CARDIZEM<sup>®</sup> CD (chlorhydrate de diltiazem), à libération contrôlée, 300 mg (Nordic Laboratories Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%)

Une étude comparative de biodisponibilité, randomisée, à deux voies, à doses multiples, croisée des capsules d'APO-DILTIAZ CD 300 mg à libération contrôlée (Apotex Inc.) et les capsules de <sup>Pr</sup>CARDIZEM<sup>®</sup> CD 300 mg à libération contrôlée (Nordic Laboratories Inc.), administrées sous forme de 1 capsule de 300 mg par jour pendant sept jours, a été réalisée chez des sujets sains, adultes et de sexe masculin. Les données comparatives sur la biodisponibilité des 16 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ**

Diltiazem (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Ratio en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90% Intervalle
ASC <sub>tau,ss</sub> (ng·h/mL)	3121,8 3345,0 (37,5)	3100,0 3307,1 (35,7)	100,7	91,9 – 110,3
C <sub>max,ss</sub> (ng/ml)	205,9 220,1 (37,8)	200,4 213,9 (36,0)	102,7	92,8 – 113,8
C <sub>min,ss</sub> (ng/ml)	73,8 82,7 (46,8)	80,4 89,4 (45,6)	91,7	80,4 – 104,5
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	7,3 (40,1)	7,0 (64,9)		
FL <sup>3</sup> (%)	101,5 (25,1)	93,9 (35,5)		

<sup>1</sup> Capsules APO-DILTIAZ CD (chlorhydrate de diltiazem), à libération contrôlée, 300 mg (Apotex Inc.)

<sup>2</sup> Capsules <sup>Pr</sup>CARDIZEM<sup>®</sup> CD (chlorhydrate de diltiazem), à libération contrôlée, 300 mg (Nordic Laboratories Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%)

Une étude comparative de biodisponibilité, randomisée, à deux voies, à doses multiples, croisée des capsules d'APO-DILTIAZ CD 120 mg à libération contrôlée (Apotex Inc.) et les capsules de <sup>Pr</sup>CARDIZEM® CD 120 mg à libération contrôlée [Marion Merrell Dow (Canada) Inc.], administrées sous forme de 1 capsule de 120 mg une fois par jour pendant sept jours, a été réalisée chez des sujets sains, adultes et de sexe masculin. Les données comparatives sur la biodisponibilité des 16 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE COMPARAISON DE BIODISPONIBILITÉ**

Diltiazem (1 x 120 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Ratio en % des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90% Intervalle
ASC <sub>tau,ss</sub> (ng·h/mL)	775,3 827,1 (33,9)	779,2 825,2 (32,8)	99,5	87,5 – 113,1
C <sub>max,ss</sub> (ng/mL)	55,0 58,3 (33,2)	55,8 58,4 (30,7)	98,6	85,4 – 113,8
C <sub>min,ss</sub> (ng/mL)	16,7 17,2 (49,5)	15,3 16,7 (42,5)	104,3	85,2 – 127,8
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	7,9 (42,3)	8,0 (61,9)		
FL <sup>3</sup> (%)	124,2 (17,1)	125,2 (21,1)		

<sup>1</sup> Capsules APO-DILTIAZ CD (chlorhydrate de diltiazem), à libération contrôlée, 120 mg (Apotex Inc.)

<sup>2</sup> Capsules <sup>Pr</sup>CARDIZEM® CD (chlorhydrate de diltiazem), à libération contrôlée, 120 mg [Marion Merrell Dow (Canada) Inc.]

<sup>3</sup> Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%)

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est nécessaire pour ce médicament.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale

#### Toxicité aiguë

#### Tableau 4 : Toxicité aiguë

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

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

La tolérance a été évaluée chez 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 mg/kg/jour 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.

## Carcinogénicité

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 augmentation de l'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. Une 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 mutagénicité inverse Test d'Ames.

## Toxicologie pour la reproduction et le développement

**Tableau 5 : Résultats chez les souris**

Voie	Doses mg/kg	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez la progéniture
Voie orale	10, 25, 50, 100, 200, 400	Jour 7 au jour 12	Incidence élevée de malformations de la colonne vertébrale lorsque plus de 50 mg/kg a été administré.

Voie	Doses mg/kg	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez la progéniture
Voie 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.  Une 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 au jour 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	Doses uniques de 3,1, 6,3, 12,5, 25, 50	Un des jours 5 à 16	Une brachydactylie 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 6 : Résultats chez les rats**

Voie	Doses mg/kg	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez la progéniture
Voie orale	10, 50, 100, 200, 400	Jour 9 à 14	Aucun effet tératogène. Taux élevé de mortalité fœtale lorsque des doses de 200 et 400 mg/kg ont été administrées.
Voie orale	10, 30, 100	Jour 6 à 15	Aucun effet tératogène.
Voie 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 brachydactylie et un hématome de la patte avant et de la queue ainsi qu'un taux élevé de mortalité fœtale ont été observés lors de l'administration de 80 mg/kg.



Voie	Doses mg/kg	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez la progéniture
Intrapéritonéale	80	Jour 9 à 11	Anomalies vertébrales.
Intrapéritonéale	80	Jour 12 à 14	Brachydactylie, 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. Des malformations des membres et de la queue ont été induites lorsque 80 mg/kg ont été administrés les jours 13 et 14. 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 7 : Résultats chez les lapins**

Voie	Doses mg/kg	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez la progéniture
Voie orale	17,5, 35, 70	Jour 6 à 18	Une augmentation significative des malformations squelettiques s'est produite lorsque 35 mg/kg ont été administrés.  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 a atteint 100% à 25 mg/kg. Des défauts squelettiques et des malformations externes ont été induits lorsque 12,5 mg/kg ont été administrés.  Leur incidence n'était pas statistiquement

Voie	Doses mg/kg	Moment de l'administration pendant la gestation	Résultats chez la progéniture
			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.

### 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 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 Vitro**

#### **Pharmacodynamique**

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 épocardique 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 vasodilatateur direct sur les vaisseaux sanguins et elle n'est pas médiée par le blocage sympathique des alphas récepteurs, la stimulation des bêta récepteurs 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.

#### **Pharmacocinétique**

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

## 17 MONOGRAPHIES DES PRODUITS À L'APPUI

1. CARDIZEM® CD (Capsules de Chlorhydrate de Diltiazem à Libération Contrôlée ; 120 mg, 180 mg, 240 mg, et 300 mg), numéro de contrôle de la soumission #257201, Monographie du Produit, Bausch Health, Canada Inc. (16 juin 2022)
2. APO-DILTIAZ CD (Capsules de Chlorhydrate de Diltiazem à Libération Contrôlée ; 120 mg, 180 mg, 240 mg, et 300 mg), numéro de contrôle de la soumission #272276, Monographie du Produit, APOTEX INC. (24 juillet 2023).

## **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

### **VEUILLEZ LIRE CES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENS POUR UNE UTILISATION SANS DANGER ET EFFICACE**

#### **P<sup>r</sup>TEVA-DILTIAZEM CD**

#### **Gélules à libération contrôlée de chlorhydrate de diltiazem**

Veillez lire ceci attentivement avant de commencer à prendre TEVA-DILTIAZEM CD et à chaque renouvellement d'ordonnance. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez avec votre professionnel de santé à propos de votre condition médicale et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de TEVA-DILTIAZEM CD.

#### **Dans quels cas TEVA-DILTIAZEM CD est-il utilisé ?**

TEVA-DILTIAZEM CD est utilisé chez les adultes pour :

- 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. TEVA-DILTIAZEM CD 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.
- traiter la pression artérielle élevée d'intensité légère à modérée.

#### **Comment fonctionne TEVA-DILTIAZEM CD ?**

TEVA-DILTIAZEM CD appartient à un groupe de médicaments appelés « inhibiteurs calciques » ou « antagonistes du calcium ». Il fonctionne en :

- dilatant les artères, ce qui permet au sang de s'écouler librement dans celles-ci. Cela aide à faire baisser la pression artérielle.
- diminuant la quantité d'oxygène dont les muscles de votre cœur ont besoin. Cela aide à contrôler les douleurs thoraciques.

#### **Quels sont les ingrédients de TEVA-DILTIAZEM CD ?**

Ingrédients médicinaux : Chlorhydrate de Diltiazem.

Ingrédients non médicinaux : acétate de tributyle de citrate, dispersion de copolymère d'amino méthacrylate, éthylcellulose, hypromellose, stéarate de magnésium, polysorbate 80, sphères de sucre, talc et citrate de triéthyle. L'enveloppe de la capsule contient les excipients non médicinaux suivants : oxyde de fer noir (180 mg, 240 mg et 300 mg), FD&C bleu #1, gélatine, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane. L'encre d'impression contient de l'oxyde de fer noir, de l'hydroxyde de potassium, du propylène glycol et de la gomme-laque.

**TEVA-DILTIAZEM CD est disponible dans les formes posologiques suivantes :**

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

**Ne pas utiliser TEVA-DILTIAZEM CD si :**

- vous êtes allergique au diltiazem ou à tout autre ingrédient contenu dans TEVA-DILTIAZEM CD 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 mmHg).
- 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 santé ayez décidé que vous devriez prendre TEVA-DILTIAZEM CD.
- 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.

**Parlez avec votre professionnel de santé avant d'utiliser TEVA-DILTIAZEM CD afin d'éviter d'avoir des effets indésirables et d'assurer une utilisation appropriée. Parlez de toute condition ou de tout problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si vous :**

- avez une maladie rénale, hépatique ou cardiaque.
- avez récemment subi une crise cardiaque.
- avez des antécédents d'insuffisance cardiaque.
- êtes à risque de développer une obstruction intestinale (blocage).
- avez de l'asthme ou d'autres problèmes respiratoires. TEVA-DILTIAZEM CD peut aggraver vos symptômes, en particulier après une augmentation de la dose.
- avez un taux élevé de sucre dans le sang ou le diabète.
- avez 65 ans ou plus.

**Autres mises en garde que vous devez connaître :**

**TEVA-DILTIAZEM CD peut provoquer des effets indésirables graves, y compris :**

- **Problèmes rénaux :** TEVA-DILTIAZEM CD 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) :** TEVA-DILTIAZEM CD peut affecter votre taux de sucre sanguin. Si vous êtes diabétique, surveillez étroitement votre glycémie pendant que vous prenez TEVA-DILTIAZEM CD et rapportez tout résultat inhabituel à votre professionnel de santé.

Voir le tableau **Effets indésirables graves et mesures à prendre**, pour plus d'informations sur ces effets et d'autres effets indésirables graves.

**Chirurgie** : Dites à tout médecin, dentiste, pharmacien ou professionnel de 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 devenir enceinte pendant que vous prenez TEVA-DILTIAZEM CD. Si vous êtes capable de tomber enceinte, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement. Discutez avec votre professionnel de santé du meilleur type de contraception à utiliser pendant que vous prenez TEVA-DILTIAZEM CD.
- La prise de TEVA-DILTIAZEM CD pendant la grossesse peut nuire à votre bébé à naître. Votre professionnel de santé discutera des risques avec vous.
- Si vous découvrez que vous êtes enceinte, arrêtez de prendre TEVA-DILTIAZEM CD et informez-en **immédiatement** votre professionnel de santé.

**Allaitement** : TEVA-DILTIAZEM CD passe dans le lait maternel et peut donc nuire à votre bébé. Il ne faut pas allaiter pendant le traitement par TEVA-DILTIAZEM CD. Parlez avec votre professionnel de santé au sujet d'autres façons d'alimenter 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 santé pourrait ajuster votre dose de TEVA-DILTIAZEM CD. Il/elle surveillera votre santé pendant et après le traitement.

**Bilans et tests** :

- Vous devez régulièrement consulter votre professionnel de santé pendant que vous prenez TEVA-DILTIAZEM CD afin de surveiller votre santé. Il/elle 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.
- TEVA-DILTIAZEM CD peut provoquer des résultats de tests sanguins anormaux. Votre professionnel de santé décidera quand effectuer des tests sanguins et interprétera les résultats.

**Informez votre professionnel de santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.**

<b>Interactions médicamenteuses graves</b>
--

**Ne pas prendre TEVA-DILTIAZEM CD 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 TEVA-DILTIAZEM CD avec l'un de ces médicaments peut provoquer des interactions médicamenteuses graves. Demandez à votre professionnel de santé si vous n'êtes pas sûr de prendre ces médicaments.

**Les produits suivants peuvent également interagir avec TEVA-DILTIAZEM CD :**

- 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 ticagrélor, 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 TEVA-DILTIAZEM CD 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 professionnel de santé 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 TEVA-DILTIAZEM CD peut provoquer des maux de tête, un rythme cardiaque irrégulier, un œdème (gonflement), une prise de poids non expliquée, et des douleurs thoraciques. Dites à votre professionnel de santé si cela vous arrive. Votre professionnel de santé pourrait vous recommander d'éviter le jus de pamplemousse pendant que vous prenez TEVA-DILTIAZEM CD.

### **Comment prendre TEVA-DILTIAZEM CD :**

- Votre dose est adaptée/personnalisée rien que pour vous. Prenez TEVA-DILTIAZEM CD exactement comme votre professionnel de santé vous l'a indiqué.
- TEVA-DILTIAZEM CD est pris une fois par jour.
- Avalez les capsules entières. Ne pas mâcher ou écraser les capsules.
- N'augmentez pas et ne diminuez pas votre dose sans consulter votre professionnel de santé. La prise de doses plus élevées peut entraîner davantage d'effets indésirables et un risque plus élevé de surdosage.

### **Dose habituelle :**

#### Pour contrôler la douleur thoracique :

- **Dose de départ habituelle :** 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. Suivez les instructions de votre professionnel de santé soigneusement.

#### Pour le traitement de la pression artérielle élevée :

- **Dose de départ habituelle :** 180 mg 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.

### **Surdosage :**

Les signes d'un surdosage de TEVA-DILTIAZEM CD 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 avez pris ou une personne dont vous vous occupez a pris une quantité trop importante de TEVA-DILTIAZEM CD, contactez immédiatement un professionnel de santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en cas d'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. 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 prenez pas deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

**Quels sont les effets indésirables éventuels lors de l'utilisation de TEVA-DILTIAZEM CD ?**

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

Les effets indésirables peuvent comprendre :

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

<b>Effets indésirables graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Parlez avec votre professionnel de santé</b>		<b>Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale</b>
	<b>Cas graves seulement</b>	<b>Tous les cas</b>	
<b>FRÉQUENTS</b>			
<b>Réaction allergique :</b> Éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer			√
Rythme cardiaque rapide, lent		√	

ou irrégulier			
<b>Hypotension</b> (pression artérielle faible) : étourdissements, évanouissements, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements ou fatigue (peut se produire lorsque vous passez de la position couchée 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 FRÉQUENT</b>			
<b>Angine de poitrine</b> (douleur thoracique): gêne au niveau de l'épaule, du bras, du dos, de la gorge, de la mâchoire ou des dents ; douleur ou pression dans la 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>Troubles 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> (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, gonflement des chevilles, des jambes et des pieds, toux, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice		√	
<b>Hyperglycémie</b> (taux élevé de sucre sanguin) : soif et faim accrues, mictions fréquentes, soif et maux de tête dus à la faim, vision trouble, fatigue	√		
<b>RARE</b>			

<p><b>Problèmes rénaux :</b> nausées, vomissements, fièvre, gonflement des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, sang dans l'urine, éruption cutanée, prise de poids (due à la rétention de liquide), perte d'appétit, résultats anormaux des tests sanguins, changements dans l'état mental (sommolence, confusion, coma)</p>		√	
<p><b>Problèmes hépatiques :</b> Jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur ou gonflement abdominal, nausées, vomissements, fatigue inhabituelle</p>		√	
<p><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, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne au niveau de la poitrine, sensation de soif, miction moins fréquente, moins d'urine</p>			√

Si vous avez un symptôme gênant ou un effet indésirable qui n'est pas indiqué dans cette liste ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de santé.

### **Déclaration des effets indésirables**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- Visitez la page Web sur la Déclaration des Effets Indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par fax ; ou
- appelez gratuitement le 1-866-234-2345 .

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de santé. Le programme Canada Vigilance ne prodigue pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

- Conserver à une température comprise entre 15°C et 30 °C et protéger de l'humidité.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Si vous voulez plus d'informations au sujet de TEVA-DILTIAZEM CD :**

- Parlez avec votre professionnel de santé
- Trouvez la monographie complète du produit qui est préparée à l'intention des professionnels de soins de santé et qui inclut cette Notice de Renseignements Destinés aux Patients en visitant le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>); ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

La brochure a été préparée par Teva Canada Limitée, 30 Novopharm Court, Toronto, Ontario M1B 2K9  
Dernière révision : 7 octobre 2024