

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

PrM-DILTIAZEM CD

Capsules 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

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

Date d'approbation initiale :
11 mars 2024

Date de révision :
09 janvier 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 292654

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

[2. CONTRE-INDICATIONS](#)

01/2025

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
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
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	13
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16

9.1	Interactions médicamenteuses graves	16
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.3	Interactions médicament-comportement	16
9.4	Interactions médicament-médicament	17
9.5	Intéactions médicament-aliment	25
9.6	Intéactions médicament-plante médicinale.....	25
9.7	Intéactions médicament-tests de laboratoire	25
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
10.1	Mécanisme d'action	26
10.2	Pharmacodynamie.....	26
10.3	Pharmacocinétique.....	27
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	28
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	28
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	29
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	29
14	Essais cliniques.....	29
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	29
15	MICROBIOLOGIE	34
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	34
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	40
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	41

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

M-DILTIAZEM CD (Capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée) est indiqué pour:

- Angine

M-DILTIAZEM CD est indiqué pour le traitement de l'angine chronique stable (angine associée à l'effort) sans preuve de vasospasme chez les patients qui restent symptomatiques malgré des doses adéquates de bêtabloquants et/ou de nitrates organiques ou qui ne peuvent pas tolérer ces agents. M-DILTIAZEM CD peut être essayé en combinaison avec des bêta-bloquants chez les patients souffrant d'une angine chronique stable avec une fonction ventriculaire normale. Lorsqu'un tel traitement concomitant est introduit, les patients doivent être surveillés de près (Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- Hypertension

M-DILTIAZEM CD est indiqué pour le traitement de l'hypertension artérielle essentielle légère à modérée. L'innocuité de 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, l'innocuité et l'efficacité de M-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

M-DILTIAZEM CD est contre-indiqué:

- Chez les patients atteints de la 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 perfusion de dantrolène;
- 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 modification posologique](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#))
- Maladie rénale (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Maladie hépatique (voir [4.2 Dose recommandée et modification 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 modification 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 mg à 180 mg une fois par jour. Certains patients peuvent répondre à des doses plus élevées allant jusqu'à 360 mg une fois par jour. Si un ajustement posologique est nécessaire, il doit être effectué sur une période 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 de M-DILTIAZEM CD à la dose quotidienne 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.

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

Hypertension

La posologie doit être individualisée en fonction de la tolérance et de la réactivité du patient aux capsules de M-DILTIAZEM CD. En monothérapie, les doses de départ habituelles sont de 180 à 240 mg une fois par jour, bien que certains patients puissent répondre à 120 mg une fois par jour. L'effet antihypertenseurs 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.

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

La posologie de M-DILTIAZEM CD ou d'agents d'antihypertenseurs concomitants peut devoir être ajustée lors de l'ajout de l'un à l'autre. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) concernant 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 du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.4 Administration

Les capsules M-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 de < 1 g 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 prononcée pouvant conduire au collapsus et insuffisance rénale aiguë, arrêt sinusal, bloc cardiaque, trouble de la conduction auriculoventriculaire, arrêt cardiaque, et insuffisance cardiaque.

L'efficacité de l'administration de calcium par voie intraveineuse pour inverser les effets pharmacologiques de la surdose de diltiazem a été inconsistante. Dans quelques cas signalés, une surdose 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 intraveineux a été administré (1 g de chlorure de calcium ou 3 g de gluconate de calcium) pendant 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 de soutien appropriées doivent être prises en plus d'un lavage gastrique. Les données limitées suggèrent que la plasmaphérèse ou l'hémoperfusion au charbon pourraient accélérer l'élimination du diltiazem. Les mesures suivantes peuvent être envisagées:

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

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 inotropes (isoprotérénol, dopamine ou dobutamine) et des 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 traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Voie orale	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

		<p>magnésium, polysorbate 80, sphères de sucre, talc et citrate de triéthyle.</p> <p>L'enveloppe de la capsule contient les ingrédients non médicinaux: oxyde de fer noir (180 mg, 240 mg et 300 mg), FD&C bleu #1, gélatine, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane.</p> <p>L'encre d'impression contient de l'oxyde de fer noir, de l'hydroxyde de potassium, du propylène glycol et de la gomme-laque.</p>
--	--	---

Tableau 2 : Description

M-DILTIAZEM CD	Description
M-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.
M-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 bleue 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.
M-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 bleue et un corps opaque de couleur bleue, portant l'impression 'HP 448' sur la coiffe et le corps en encre noire. Chaque capsule contient 240 mg de chlorhydrate de diltiazem.
M-DILTIAZEM CD_300 mg	pastilles blanches à blanc cassé remplies dans une capsule en gélatine dure de taille 0el, avec une coiffe opaque de couleur bleue 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 M-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 toutefois augmenter significativement le temps de récupération du nœud sinusal, sauf chez les patients atteints de la maladie du sinus. Cet effet peut rarement entraîner des fréquences cardiaques anormalement lents (en particulier chez les patients atteints de la maladie du sinus) ou un bloc AV de deuxième ou troisième degré (6 sur 1208 patients ou 0,5%).

Un bloc AV du 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 (tel que les bêtabloquants, la digitale ou l'amiodarone) peut entraîner des effets additifs sur la conduction cardiaque (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Avant une anesthésie générale, l'anesthésiste doit être informé du traitement en cours par diltiazem. La dépression de la contractilité cardiaque, de la conductivité et de l'automatisme, ainsi que la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques peuvent être potentialisées par les inhibiteurs calciques (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 toujours être utilisé avec prudence et sous surveillance médicale étroite chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive (voir aussi [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Hypotension

Comme 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 surveillance 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 où, si le médecin estime que cette association médicamenteuse est essentielle, elle devrait être entreprise progressivement dans un milieu hospitalier.

Le diltiazem n'offre aucune protection contre les dangers d'un arrêt brusque de bêtabloquants et cet arrêt 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 a été associée à une augmentation des événements cardiaques chez les patients atteints d'une congestion pulmonaire, mais sans avoir d'effet global sur la mortalité. Bien qu'on n'ait pas signalé d'étude sur l'administration du chlorhydrate de diltiazem dans l'infarctus aigu du myocarde, son utilisation peut avoir des effets similaires à ceux du diltiazem à libération immédiate dans l'infarctus aigu du myocarde.

Endocrinien et métabolisme

Patients atteints de diabète

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

Gastrointestinal

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

Hépatique/biliaire/pancréatique

Lésions hépatiques aiguës

Dans de rares cas, des élévations significatives de la phosphatase alcaline, CPK, LDH, SGOT, SGPT et des symptômes correspondant à une lésion hépatique aiguë ont été observées. Ces réactions étaient réversibles à l'arrêt du traitement médicamenteux. Bien qu'un lien de causalité avec le diltiazem n'ait pas été établi 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 changements d'humeur, incluant la dépression (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Rénal

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

Peau

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

M-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.

Chez 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. Les malformations vertébrales étaient plus fréquentes lorsqu'elles recevaient le médicament au jour 9. Chez les rats, un taux de mortalité fœtale

significativement plus élevé 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 de dose unique par voie orale 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 l'innocuité du diltiazem chez les nouveau-nés n'a pas été établie, il ne doit pas être administré aux femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Sur la base des données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de M-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 (de 65 ans ou plus) exige une prudence. L'incidence des effets indésirables est environ 13% plus élevée dans ce groupe. Les effets indésirables qui se produisent le plus souvent comprennent: œdème périphérique, bradycardie, palpitations, étourdissements, éruption cutanée et polyurie. Il est donc conseillé de faire preuve de prudence lors de l'augmentation progressive de la dose (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Angine de poitrine : Lors d'essais contrôlés, des effets indésirables ont été rapportés chez 21,1% des patients et ces effets ont nécessité l'arrêt du traitement dans 2,2% des sujets. 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 : Lors d'essais contrôlés, des effets indésirables ont été rapportés chez 30,7% des patients et ces effets ont nécessité l'arrêt du traitement dans 2,1% des sujets. 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 observés dans les essais cliniques

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

Angine de poitrine

L'innocuité 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 atteints d'angine chronique stable traités dans des essais cliniques contrôlés et ouverts. Des effets indésirables ont été rapportés chez 21,1% des patients, et ces effets ont nécessité l'arrêt du traitement dans 2,2% des patients.

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%), 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, raideur de la nuque, myalgie.

Hypertension

Une évaluation de l'innocuité a été effectuée 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 ont nécessité l'arrêt du traitement dans 2,1% des sujets.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : maux de tête (8,7%), œdème (4,0%), bradycardie (3,7%), étourdissements (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 (0,6%).

Investigations: Augmentation de l'ALT (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'AST.

PROFIL D'INNOCUITÉ GÉNÉRAL DU 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 indésirables 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 des yeux.

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

Troubles généraux et conditions au site d'administration : Malaise (rapporté comme un effet indésirable fréquent), douleur ostéo-articulaire.

Investigations: Élévations de l'AST, de l'ALT, de la LDH et de 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, anomalie de la démarche, 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, difficultés sexuelles.

Troubles vasculaires: Hypotension orthostatique.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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

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

Troubles du système nerveux et psychiatriques: Changements d'humeur y compris dépression, symptômes extrapyramidaux.

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

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

Troubles gastro-intestinaux: Hyperplasie gingivale.

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

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés: Photosensibilité, (y compris kératose lichénoïde au niveau des zones cutanées exposées au soleil), œdème de Quincke, érythème multiforme (y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique), transpiration, dermatite exfoliatrice (Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)), pustulose exanthématique aiguë généralisée, érythème occasionnellement desquamatif avec ou sans fièvre, réactions allergiques, alopecie, purpura.

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

Affections hépatobiliaires: Hépatite.

Troubles rénaux : 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 sont difficiles à distinguer de l'historique naturel 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

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

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Système du cytochrome P450

Comme pour tous les médicaments, il faut faire preuve de prudence lors du traitement des patients avec de multiples 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 qui sont des inhibiteurs ou des 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 ébrieuses, une syncope, des troubles liés à l'orthostatisme ou de la tachycardie.

9.4 Interactions médicament-médicament

M-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 modifier 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 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

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique ou médicaments antiplaquettaires tels que ticagrelor, cilostazol, clopidogrel, dipyridamole, ticlopidine	T	↑ hémorragie	En raison du risque accru de saignement dû à l'effet additif potentiel ou observé sur l'agrégation plaquettaire combinée 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 ticagrelor, 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. Un ajustement de la posologie et une surveillance de la sécurité peuvent être nécessaires lorsque la co-administration ne peut pas être évitée.
Alpha-antagonistes	T	↑ antihypertenseur	Le traitement concomitant avec des α -antagonistes peut provoquer ou aggraver l'hypotension.

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			La combinaison du diltiazem et d'un α -antagoniste ne doit être envisagée qu'avec la surveillance stricte de la pression artérielle.
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, de la conductivité et de l'automatisme cardiaque, ainsi que la dilatation vasculaire associée aux anesthésiques, peuvent être potentialisées par les inhibiteurs calciques. En cas d'administration concomitante, l'ajustement posologique des anesthésiques et des inhibiteurs calciques doit s'effectuer avec prudence.
Benzodiazépines (midazolam, triazolam)	EC	↑ concentration plasmatique des benzodiazépines	Le diltiazem augmente significativement les concentrations plasmatiques maximales et la demi-vie d'élimination du triazolam et du midazolam. Il faut faire preuve d'une

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			prudence particulière (surveillance médicale étroite et/ou ajustement posologique) lors de la prescription de benzodiazépines à action courte métabolisées par le CYP3A4 chez les patients prenant du diltiazem.
Bêtabloquants	T, EC	Effet arythmique ↑ exposition au propranolol	L'administration concomitante de diltiazem et d'agents bloquant les récepteurs bêta-adrénergiques nécessite la prudence à cause des éventuels troubles du rythme, et nécessite 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, sur la conduction sino-auriculaire et AV ou sur la pression artérielle (p. ex. bradycardie prononcée, arrêt sinusal et insuffisance cardiaque) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). 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 bêta-bloquants (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES).
Carbamazépine	EC	↑ taux sérique de carbamazépine	Il a été rapporté que l'administration concomitante de diltiazem et de carbamazépine provoquait une augmentation des taux sériques de carbamazépine (augmentation de 40% à 72%), entraînant une toxicité dans certains cas. Les patients

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			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-H ₂ (cimétidine, ranitidine)	EC	↑ exposition au diltiazem	Dans une étude menée auprès de six volontaires sains une augmentation significative des concentrations plasmatiques maximales (C _{max}) du diltiazem (58%) et de l'aire sous la courbe (ASC) (53%) ont été observées après un traitement d'une semaine de cimétidine à 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 attentivement pour tout changement dans l'effet pharmacologique lors de l'initiation ou de l'interruption du traitement par cimétidine. Un ajustement de la dose de diltiazem peut être justifié.
Corticostéroïdes (méthylprednisolone)	T	↑ concentration plasmatique de P-gp	Inhibition du métabolisme du méthylprednisolone (CYP3A4) et inhibition de la glycoprotéine P par le diltiazem. Par conséquent, les patients doivent être surveillés lors de l'initiation du traitement par méthylprednisolone et un ajustement de la dose peut être nécessaire.
Cyclosporine	EC	↑ concentration de cyclosporine dans des	L'administration concomitante de diltiazem et de cyclosporine a

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		populations particulières	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 cyclosporine peut être nécessaire. L'effet de la cyclosporine sur les concentrations plasmatiques de diltiazem n'a pas été évalué.
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 2 CONTRE-INDICATIONS).
Digitaliques	EC	↑ taux sérique de digoxine	Le diltiazem et les glucosides digitaliques peuvent avoir un effet additif en prolongeant la conduction

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			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 surveillés étroitement. La dose de digoxine peut nécessiter un ajustement à la baisse.
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 de l'ivabradine (2 à 3 fois). Diminution supplémentaire de la fréquence cardiaque	L'utilisation en concomitance avec de l'ivabradine est contre-indiquée en raison de la réduction supplémentaire de la fréquence cardiaque que le diltiazem ajoute (voir 2 CONTRE-INDICATIONS)
Lithium	T	↑ Neurotoxicité du lithium	Risque d'augmentation de la neurotoxicité induite par le lithium
Mésylate de lomitapide	T	↑ ASC du mésylate de lomatipide (4 à 10 fois)	La co-administration de mésylate de lomitapide et de diltiazem est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS)
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

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			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, troubles de la parole, 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.
Rifampicine	EC	↓ concentration plasmatique de diltiazem	L'administration du diltiazem avec la rifampicine a considérablement réduit les concentrations plasmatiques de diltiazem et l'effet thérapeutique du diltiazem. Les patients doivent être surveillés de près pendant l'initiation ou l'arrêt du traitement par rifampicine.
Nitrates à action courte et longue	T	↑ Effet vasodilatateurs	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

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			par des inhibiteurs calciques, la prescription de dérivés nitrés ne doit s'effectuer que graduellement 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 C _{max} moyennes de la lovastatine de 3 à 4 fois par rapport à la lovastatine seule; aucun changement de l'ASC et de la C _{max} 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.
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. Par conséquent, il faut user de prudence lorsqu'on administre le diltiazem conjointement 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 d'un produit de contraste pour examen d'imagerie utilisant les rayons X, comme une hypotension, une bradycardie et des troubles de conduction cardiaque, peuvent être accrus chez les patients traités par

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			diltiazem. Il faut particulièrement faire preuve de prudence chez les patients qui reçoivent à la fois du diltiazem et un produit de contraste pour examen d'imagerie utilisant les rayons X.

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

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 médicaments peut s'avérer bénéfique.

9.5 Intéactions 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 CYP450 3A4 dans la paroi intestinale.

Les patients qui consomment régulièrement du pamplemousse ou du jus de pamplemousse doivent être surveillés pour une augmentation des effets indésirables du diltiazem comme des maux de tête, des battements de cœur irréguliers, un œdème, un gain de poids inexplicé 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 Intéactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Intéactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

L'effet thérapeutique de ce groupe de médicaments serait lié à leur action cellulaire spécifique d'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 l'apport 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 débit sanguin coronarien sont accompagnées de réductions dose-dépendantes de la pression artérielle systémique et de diminutions de la résistance périphérique.

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

Hypertension

L'effet antihypertenseur du diltiazem serait provoqué en grande partie par son action vasodilatatrice sur les vaisseaux sanguins périphériques, provoquant une baisse de la résistance vasculaire périphérique.

10.2 Pharmacodynamie

Le diltiazem produit des effets antihypertenseurs en position couchée et 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 généralement 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 ventriculaire gauche télédiastolique 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 n'a été observée. Le diltiazem inhibe les effets rénaux et périphériques de l'angiotensine II.

Chez l'être humain, l'administration du diltiazem par voie intraveineuse en doses de 20 mg prolonge d'environ 20 % le temps de conduction AH ainsi que les périodes réfractaires fonctionnelle et effective du nœud AV. L'administration orale chronique de diltiazem en doses allant jusqu'à 540 mg par jour a provoqué de petites augmentations de l'intervalle PR. On a observé des cas de bloc AV du 2^e ou du 3^e degré (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Chez les patients souffrant de la maladie du sinus, le diltiazem prolonge significativement 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 P-gP, la digoxine, a augmenté les concentrations plasmatiques et l'exposition de la digoxine d'environ 20% et 40%, respectivement.

On peut déceler la présence du médicament dans le plasma 30 à 60 minutes après l'administration de doses orales uniques de 30 à 120 mg de comprimés de chlorhydrate de diltiazem à libération immédiate, et la concentration plasmatique maximale est atteinte 2 à 4 heures après l'administration du médicament. L'accumulation du diltiazem n'est pas linéaire lorsque le diltiazem en comprimés est administré à l'état d'équilibre chez des sujets sains. Une dose quotidienne de 240 mg (60 mg *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.

On a observé une pharmacocinétique non linéaire, comme celle observée avec les comprimés de chlorhydrate de diltiazem. Quand la dose quotidienne de capsules chlorhydrate de diltiazem passe de 120 mg à 240 mg, l'aire sous la courbe (ASC) est 2,7 fois plus élevée. Lorsque la dose est augmentée de 240 mg à 360 mg, l'ASC augmente de 1,6 fois.

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 à 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 par le tractus gastro-intestinal et est soumis à un effet de premier passage important donnant une biodisponibilité absolue (par rapport l'administration intraveineuse) d'environ 40%.

Distribution

Les concentrations sanguines thérapeutiques semblent être de l'ordre 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 la O-déméthylation (via le cytochrome P 450), la désacétylation (via estérases plasmatiques et tissulaires), en plus de la conjugaison (par sulfatation et glucuronidation). Les études *in vitro* ont démontré que le CYP 3A4 est la principale isoenzyme CYP impliquée dans la N-déméthylation. Le principal métabolite, désacétyl diltiazem, est présent dans le plasma à des concentrations de 10 à 20% du médicament mère et son pouvoir vasodilatateur coronarien se situe entre 25 et 50 % de celui du diltiazem.

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 apparente d'élimination après des doses uniques ou répétées est de 5 à 8 heures.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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.

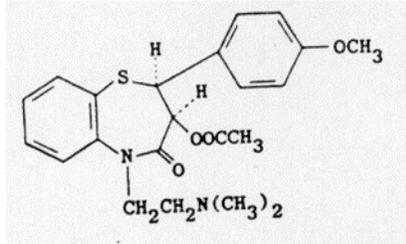
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

S.o.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre :	Chlorhydrate de diltiazem
Nom 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 ₂₂ H ₂₆ N ₂ O ₄ S. HCl, 450,98 g/mol
Formule de structure :	

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 de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative à double insu, randomisée, à double sens, à dose unique et croisée des capsules M-DILTIAZEM CD 300 mg à libération contrôlée (Mantra Pharma Inc.) et des capsules ^{Pr}Apo-Diltiaz[®] CD 300 mg à libération contrôlée (Apotex Inc.), a été menée chez des sujets adultes masculins en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives des 42 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

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

¹M-DILTIAZEM CD (Capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée), 300 mg (Mantra Pharma Inc.)

²PrApo-Diltiazem® CD (Capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée), 300 mg (Apotex Inc.)

³ Exprimé sous forme de moyenne (tranche) seulement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement

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

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Diltiazem (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (ng·h/mL)	4740,71 4964,18 (32,30)	4961,58 5242,38 (33,20)	95,5	90,0 - 101,4

Diltiazem (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
ASC _i (ng·h/mL)	4832,35 5052,40 (31,93)	5063,74 5342,19 (32,72)	95,4	90,1 - 101,1
C _{max} (ng/mL)	207,58 212,91 (26,39)	214,95 224,31 (33,08)	96,6	91,1 - 102,4
T _{max} ³ (h)	8,00 (3,00 - 26,02)	10,00 (5,00 - 24,00)		
T1/24 (h)	8,56 (21,12)	8,44 (20,84)		

¹M-DILTIAZEM CD (Capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée), 300 mg (Mantra Pharma Inc.)

²PrApo-Diltiaz[®] CD (Capsules de chlorhydrate de diltiazem à libération contrôlée), 300 mg (Apotex Inc.)

³ Exprimé sous forme de moyenne (tranche) seulement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) seulement

Une étude de biodisponibilité comparative, 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[®] 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 de biodisponibilité comparatives des 15 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

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

Diltiazem (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
T _{1/2} ³ (h)	4,8 (28,3)	5,2 (28,4)		

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

² Capsules ^{Pr}CARDIZEM[®] CD (chlorhydrate de diltiazem), à libération contrôlée, 300 mg (Nordic Laboratories Inc.)

³ Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%)

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, à double sens, à dose unique et croisée des capsules APO-DILTIAZ CD 300 mg à libération contrôlée (Apotex Inc.) et des capsules ^{Pr}CARDIZEM[®] 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 de biodisponibilité comparatives des 16 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

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

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

² Capsules ^{Pr}CARDIZEM[®] CD (chlorhydrate de diltiazem), à libération contrôlée, 300 mg (Nordic Laboratories Inc.)

³ Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%)

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, à double sens, à doses multiples, croisée des capsules d'APO-DILTIAZ CD 300 mg à libération contrôlée (Apotex Inc.) et les capsules de PrCARDIZEM® 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 de biodisponibilité comparatives des 16 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant:

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

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

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

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

³ Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%)

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, à double sens, à doses multiples, croisée des capsules d'APO-DILTIAZ CD 120 mg à libération contrôlée (Apotex Inc.) et les capsules de PrCARDIZEM® 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 de biodisponibilité comparatives des 16 sujets inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

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

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

² Capsules ^{Pr}CARDIZEM® CD (chlorhydrate de diltiazem), à libération contrôlée, 120 mg [Marion Merrell Dow (Canada) Inc.]

³ Exprimé comme la moyenne arithmétique (CV%)

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Tableau 4 : Toxicité aiguë

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

Voie	Animal	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)	DL ₅₀ 95% Limites de confiance (mg/kg)
	Rats	M&F	38 – 39	(34 – 44)

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

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

Toxicité subaiguë

Chez les rats, des doses orales de 10, 20, 50, 100, 250 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 été 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 de 5 mg/kg/jour par voie intraveineuse. Deux chiens sur 5 recevant 50 mg/kg/jour par voie orale, sont décédés.

Cancérogénicité

Chez les souris, le diltiazem a été administré à des doses de 5, 15 ou 30 mg/kg/jour pendant une période de 21 mois chez les femelles. En raison d'une survie moindre, les mâles ont 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. Un groupe supplémentaire a reçu 200 mg/kg pendant 12 mois. Le traitement a été arrêté à 23 mois chez les femelles recevant 100 mg/kg en raison de la survie moindre. Les femelles présentaient un

gain pondéral supérieur à 100 et à 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 chez 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 révélée après 6 mois.

Mutagenicité

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Tableau 5 : Résultats chez les souris

Voie	Doses (mg/kg)	Moment d'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 ont été administrés.
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. Les malformations vertébrales étaient plus prévalentes lorsque 50 ou 100 mg/kg étaient administrés 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.

Voie	Doses (mg/kg)	Moment d'administration pendant la gestation	Résultats chez la progéniture
			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 : Resultats chez les rats

Voie	Doses (mg/kg)	Moment d'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 observé 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.
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.

Voie	Doses (mg/kg)	Moment d'administration pendant la gestation	Résultats chez la progéniture
			L'administration de la dose de 80 mg/kg au jour 11 a provoqué des déformations 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 d'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 femelles gravides 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 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 d'accouplements positifs. Cependant, les taux globaux de grossesse et le temps moyen pré-coïtal étaient comparables.

Dans des études péri-et post-natales, 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 du des poids individuels en phase initiale et du 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 descendants 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 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 et une baisse du dp/dt maximum.

Des études effectuées sur des cœurs de rats perfusés isolés ont montré que le diltiazem ($10^{-6}M$) diminue la contractilité sans affecter la durée du potentiel d'action ni le potentiel de la membrane au repos. Plusieurs modèles expérimentaux ont montré que la concentration de diltiazem nécessaire à l'obtention de la décontraction des muscles lisses et à la vasodilatation est significativement inférieure à la concentration requise pour produire un effet inotrope négatif.

Observations *In Vivo*

Pharmacodynamie

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

bêtarécepteurs ni le blocage ganglionnaire. Il a été montré que le diltiazem inhibe les réponses vasopressives provoquées par la norépinéphrine et l'angiotensine II.

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

Pharmacocinétique

L'effet du diltiazem sur la pharmacocinétique de la phénytoïne a été étudié chez des rats. Les animaux ont reçu 20 mg/kg de phénytoïne par voie 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 DE PRODUIT DE SOUTIEN

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

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

P^rM-DILTIAZEM CD

Capsules à libération contrôlée de chlorhydrate de diltiazem

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **M-DILTIAZEM CD** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **M-DILTIAZEM CD**.

Pour quoi M-DILTIAZEM CD est-il utilisé?

M-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. M-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 M-DILTIAZEM CD agit-il?

M-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 dans M-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.

M-DILTIAZEM CD est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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

Ne prenez pas M-DILTIAZEM CD si :

- vous êtes allergique au diltiazem ou à tout autre ingrédient contenu dans M-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 M-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.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre M-DILTIAZEM CD afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:

- avez une maladie rénale, hépatique ou cardiaque.
- avez récemment subi une crise cardiaque.
- avez des antécédents d'insuffisance cardiaque.
- êtes à risque de développer une obstruction intestinale (blocage).
- avez de l'asthme ou d'autres problèmes respiratoires. M-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 à connaître :

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

- **Problèmes rénaux :** M-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) : M-DILTIAZEM CD peut affecter votre taux

de sucre sanguin. Si vous êtes diabétique, surveillez étroitement votre glycémie pendant que vous prenez M-DILTIAZEM CD et rapportez tout résultat inhabituel à votre professionnel de la santé.

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

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

Grossesse :

- Évitez de devenir enceinte pendant que vous prenez M-DILTIAZEM CD. Si vous êtes capable de tomber enceinte, vous devez utiliser une contraception efficace pendant votre traitement. Discutez avec votre professionnel de la santé du meilleur type de contraception à utiliser pendant que vous prenez M-DILTIAZEM CD.
- La prise de M-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 M-DILTIAZEM CD et informez-en **immédiatement** votre professionnel de la santé.

Allaitement : M-DILTIAZEM CD passe dans le lait maternel et peut donc nuire à votre bébé. Il ne faut pas allaiter pendant le traitement par M-DILTIAZEM CD. Parlez avec votre professionnel de la 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 la santé pourrait ajuster votre dose de M-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 M-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.
- M-DILTIAZEM CD peut provoquer des résultats de tests sanguins anormaux. Votre professionnel de santé décidera quand effectuer des tests sanguins et interprétera les résultats.

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

Interactions médicamenteuses graves

Ne pas prendre M-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 M-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 qui suivent peuvent également interagir avec M-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 ;
- terfénadine, utilisée pour traiter les allergies ;
- ritonavir, utilisé pour traiter le VIH/SIDA ;
- produits qui contiennent du calcium, tels que des multivitamines avec des minéraux ;

- Agents de contraste pour examen d'imagerie utilisant les rayons X.

Alcool

La consommation d'alcool pendant le traitement par M-DILTIAZEM 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 M-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 M-DILTIAZEM CD.

Comment prendre M-DILTIAZEM CD :

- Votre dose est adaptée/personnalisée rien que pour vous. Prenez M-DILTIAZEM CD exactement comme votre professionnel de santé vous l'a indiqué.
- M-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 M-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 ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de M-DILTIAZEM CD, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'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 qui pourraient être associés à M-DILTIAZEM CD ?

Ceux-ci ne sont pas tous les effets indésirables éventuels que vous pourriez avoir lors de la prise de M-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.

Effets indésirables graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Réaction allergique : 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		√	

Effets indésirables graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Hypotension (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).	√		
Œdème périphérique (gonflement des jambes ou des mains) : jambes, chevilles ou mains gonflées ou enflées, sensation de lourdeur, de mal ou de raideur	√		
Infection des voies respiratoires (un rhume) : nez qui coule ou bouché, mal de gorge, toux, congestion des sinus, courbatures, maux de tête, éternuements, fièvre, malaise général		√	
PEU FRÉQUENT			
Angine de poitrine (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		√	
Dépression (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficultés à dormir ou sommeil excessif, changements dans l'appétit ou le poids, sentiments de	√		

Effets indésirables graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
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			
Troubles oculaires : 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	√		
Bloc cardiaque (une maladie dans le système électrique du cœur) : sensation de tête légère, évanouissement, rythme cardiaque irrégulier			√
Insuffisance cardiaque (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		√	
Hyperglycémie (taux élevé de sucre sanguin) : soif et faim accrues, mictions fréquentes,	√		

Effets indésirables graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
soif et maux de tête dus à la faim, vision trouble, fatigue			
RARE			
Problèmes rénaux : 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)		v	
Problèmes hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur ou gonflement abdominal, nausées, vomissements, fatigue inhabituelle		v	
Réactions cutanées graves : 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,			v

Effets indésirables graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
douleur ou gêne au niveau de la poitrine, sensation de soif, miction moins fréquente, moins d'urine			

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

Déclaration des effets indésirables

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

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

ou

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

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

Entreposage:

- Conserver 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.

Pour en savoir davantage au sujet de M-DILTIAZEM CD :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site web de Santé Canada

(<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ou en contactant Mantra Pharma Inc. au medinfo@mantrapharma.ca, ou au 1-833-248-7326.

Le présent dépliant a été rédigé par Mantra Pharma Inc.
1000 rue Du Lux, Suite 201
Brossard, Quebec
J4Y 0E3

Dernière révision : 09 janvier 2025